

Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik -Großhadern-
der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München

(Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. mult. K.-W. Jauch)

**Früh- und Langzeitergebnisse nach Resektion von
Lebermetastasen kolorektaler Tumoren**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilian-Universität München

vorgelegt von

Alexandra Willms

aus Bremen

2011

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: PD Dr. med. Rolf Schauer

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. Norbert Grüner

Mitbetreuung durch den

promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Georgios Meimarakis

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 17.02.2011

Meinen Eltern.

Inhaltsverzeichnis

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	vii
1 Einleitung.....	1
1.1 Das kolorektale Karzinom	1
1.2 Ätiologie des kolorektalen Karzinoms	2
1.3 Morphologie und Lokalisation des kolorektalen Karzinoms.....	3
1.4 Metastasierungswege des kolorektalen Karzinoms	3
1.5 Anatomie der Leber	4
1.6 Maligne Lebertumoren.....	6
1.7 Lebermetastasen bei Patienten mit kolorektalem Karzinom	6
2 Fragestellung.....	10
3 Patienten und Methoden	11
3.1 Untersuchungszeitraum.....	11
3.2 Datenerhebung	11
3.3 Patientendaten	11
3.4 Anamnese	12
3.5 ASA – Klassifikation (American Society of Anesthesiologists).....	12
3.6 Tumormarker	13
3.6.1 Karzinoembryonales Antigen (CEA)	14
3.6.2 CA 19-9	14
3.6.3 Alpha-Fetoprotein (AFP)	15
3.7 Vorschädigung der Leber	15
3.8 Primärtumor	16
3.8.1 Stadieneinteilung	16
3.8.2 R-Klassifikation	18
3.9 Diagnostik von Lebermetastasen	19
3.9.1 Metastasencharakteristika	19
3.9.2 Resektion von Lebermetastasen	19
3.9.3 Histologie.....	23
3.9.4 Komplikationen	23
3.9.5 Adjuvante Therapiemaßnahmen	24
3.9.6 Nachsorge	24
3.10 Statistische Auswertung	24
4 Ergebnisse	26
4.1 Gesamtzahl	26
4.2 Geschlechtsverteilung	26

4.3	Altersverteilung	27
4.4	Operationsrisiko nach der American Society of Anaesthesiologists, ASA	27
4.5	Komorbidität	28
4.6	Vorschädigung der Leber	28
4.7	Präoperative Tumormarker	28
4.8	Lokalisation des Primärtumors.....	29
4.9	TNM- Klassifikation des Primärtumors	29
4.10	Grading des Primärtumors	31
4.11	Auftreten der Lebermetastasierung	32
4.12	Metastasenanzahl.....	33
4.13	Metastasengröße	33
4.14	Verteilung der Metastasen in der Leber	34
4.15	Operationsverfahren	34
4.16	Operationserweiterung	36
4.17	Intraoperativer Blutverlust	36
4.18	OP-Zeit und Aufenthaltsdauer	37
4.19	Radikalität der Metastasenresektion	37
4.20	Therapiebedürftige perioperative Komplikationen	38
4.21	Hospitalletalität.....	38
4.22	Adjuvante Therapie nach Metastasenresektion	39
5	Langzeitergebnisse	40
5.1	Überleben nach Lebermetastasenresektion	40
5.2	Auftreten von Rezidivlebermetastasen.....	41
6	Langzeitergebnisse der einzelnen Gruppen.....	41
6.1	Einfluss von Patientencharakteristika auf das Überleben.....	42
6.1.1	Einfluss des Geschlechtes.....	42
6.1.2	Einfluss des Alters	42
6.1.3	Einfluss der präoperativen ASA- Einteilung.....	43
6.1.4	Einfluss von Leberparenchymschäden	43
6.1.5	Einfluss der präoperativen Tumormarker	44
6.2	Einfluss der Primärtumorcharakteristika auf das Überleben	45
6.2.1	Einfluss der Primärtumorlokalisation.....	45
6.2.2	Einfluss des Primärtumorstadiums.....	45
6.2.3	Einfluss des Gratings des Primärtumors	46
6.2.4	Radikalität bei Primärtumor-OP.....	47
6.3	Einfluss der Lebermetastasencharakteristika auf das Überleben	51
6.3.1	Einfluss der Chronizität der Lebermetastasen	51
6.3.2	Einfluss der Metastasenzahl.....	53

6.3.3	Einfluss der Metastasengröße	54
6.3.4	Einfluss der Verteilung der Metastasen in der Leber	55
6.3.5	Einfluss des tumorfreien Intervalls	56
6.4	Einfluss operationsspezifischer Parameter auf das Überleben	57
6.4.1	Einfluss der Radikalität der Metastasenresektion	57
6.4.2	Einfluss des Operationsverfahrens (anatomisch vs. atypisch).....	58
6.4.3	Einfluss postoperativer Komplikationen	58
6.4.4	Einfluss einer postoperativen Revision	59
6.4.5	Einfluss einer intraoperativen Lymphknotendisektion.....	59
6.5	Einfluss einer adjuvanten Therapie nach Metastasenresektion	60
6.5.1	Einfluss einer adjuvanten Chemotherapie	60
6.5.2	Einfluss einer Zusatztherapie auf das Überleben	61
6.6	Multivariate Analyse der Einflussfaktoren auf das Überleben	61
7	Diskussion	63
7.1	Einflussfaktoren auf die Überlebenszeit.....	63
7.1.1	Alter	63
7.1.2	Geschlecht	64
7.1.3	Lokalisation des Primärtumors	64
7.1.4	TNM- Stadium des Primärtumors	65
7.1.5	Zeitintervall bis zum Auftreten der Lebermetastasen	65
7.1.6	Größe der Lebermetastasen.....	66
7.1.7	Anzahl der Lebermetastasen.....	67
7.1.8	Verteilung der Lebermetastasen	68
7.1.9	Ausmaß der Resektion.....	68
7.1.10	Sicherheitsabstand der Metastase zum gesunden Gewebe.....	69
7.1.11	Präoperative Tumormarker	69
7.2	Adjuvante Chemotherapie.....	69
7.3	Ausblick	71
8	Zusammenfassung.....	72
	Literaturverzeichnis.....	x
	Abkürzungsverzeichnis.....	xvi
	Danksagung.....	xvii
	Lebenslauf	xviii
	Eidesstattliche Versicherung.....	xix

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildungen

Abbildung 1 Segmentaufteilung nach Couinaud	5
Abbildung 2 Formen der Leberresektion	22
Abbildung 3 Geschlechtsverteilung	26
Abbildung 4 Altersverteilung	27
Abbildung 5 Komorbidität	28
Abbildung 6 Lokalisation des Primärtumors	29
Abbildung 7 Stadium des Primärtumors	30
Abbildung 8 Lymphknotenstatus	30
Abbildung 9 Fernmetastasen	31
Abbildung 10 Grading des Primärtumors	32
Abbildung 11 Auftreten der Fernmetastasierung	32
Abbildung 12 Metastasenanzahl	33
Abbildung 13 Metastasengröße	34
Abbildung 14 Verteilung der Lebermetastasen	34
Abbildung 15 Intraoperative Maßnahmen	36
Abbildung 16 Einfluss der Radikalität der Lebermetastasen-OP auf das Gesamtüberleben	41
Abbildung 17 Einfluss des Patientenalters auf das Überleben	43

Abbildung 18 Einfluss des pN-Stadiums des Primärtumors auf das Überleben	49
Abbildung 19 Einfluss des Vorliegens von Fernmetastasen zum Zeitpunkt der Primärtumor-OP auf das Überleben	50
Abbildung 20 Einfluss der Operationsradikalität der Primärtumor-OP auf das Überleben	51
Abbildung 21 Einfluss der Chronizität der Lebermetastasierung auf das Überleben	52
Abbildung 22 Einfluss der Metastasenzahl (1-3 vs. >3) auf das Überleben.....	54
Abbildung 23 Einfluss der Verteilung der Metastasen auf das Überleben	56
Abbildung 24 Einfluss der Radikalität der Metastasenresektion auf das Überleben	58

Tabellen

Tabelle 1 Einteilung der ASA-Klassifikation	13
Tabelle 2 Child-Pugh-Klassifikation	16
Tabelle 3 Formen der anatomischen Leberresektionen.....	21
Tabelle 4 ASA-Einteilung	27
Tabelle 5 Operationsverfahren	35
Tabelle 6 Metastasenresektion R0 vs. R1 vs. R2	37
Tabelle 7 Metastasenresektion R0 vs. R1/R2.....	37
Tabelle 8 Perioperative Komplikationen	38
Tabelle 9 Hospitalletalität.....	39

Tabelle 10 Adjuvante Therapie nach Lebermetastasenresektion	39
Tabelle 11 Zusatztherapie nach Lebermetastasenresektion.....	40
Tabelle 12 1- , 3-, 5-Jahres-Überleben unter Berücksichtigung der Operationsradikalität im Gesamtkollektiv	40
Tabelle 13 Einfluss von Patientencharakteristika auf das Überleben	44
Tabelle 14 Korrelation der präoperativen Tumormarker mit dem Überleben	45
Tabelle 15 Einfluss der Primärtumorcharakteristika auf das Überleben	48
Tabelle 16 Metastasenentstehung im zeitlichen Bezug zur Primärtumor-OP ...	52
Tabelle 17 Einfluss der Metastasenzahl	53
Tabelle 18 Einfluss der Metastasengröße.....	55
Tabelle 19 Einfluss der Verteilung der Metastasen in der Leber.....	55
Tabelle 20 Einfluss des tumorfreien Intervalls	57
Tabelle 21 Einfluss der Radikalität der Metastasenresektion.....	57
Tabelle 22 Einfluss von Operationsspezifika auf das Überleben	60
Tabelle 23 Einfluss einer adjuvanten Chemotherapie auf das Überleben	61
Tabelle 24 Einfluss einer Zusatztherapie auf das Überleben.....	61
Tabelle 25 Multivariate Analyse von Einflussfaktoren auf das Überleben.....	62

1 Einleitung

1.1 Das kolorektale Karzinom

Das kolorektale Karzinom gehört weltweit zu den häufigsten bösartigen Tumoren des Menschen und ist für etwa 10 Prozent der Todesfälle bei malignen Erkrankungen in der westlichen Welt verantwortlich (Scheele u. a. 1995). Pro Jahr erkranken etwa 940.000 Menschen an einem kolorektalen Karzinom weltweit und nahezu 500.000 Patienten versterben daran jährlich (WHO 2010).

Darmkrebs ist mittlerweile bei beiden Geschlechtern die zweithäufigste Krebserkrankung sowie die zweithäufigste Krebstodesursache. Die Zahl der jährlichen Erkrankungsfälle hat sich zwischen 1980 und 2004 bei den Männern auf etwa 37.000 verdoppelt, bei den Frauen stieg sie im gleichen Zeitraum um 60 % auf 36.000.

Das Risiko, eines Bundesbürgers im Laufe seines Lebens ein kolorektales Karzinom zu entwickeln, beträgt etwa 6%, daran zu versterben knapp 3%.

In Südafrika, Asien und Südamerika ist das Risiko an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken weitaus geringer als in den USA, Westeuropa oder Australien. Die Inzidenz variiert ebenso innerhalb Europas und beträgt für Griechenland nur etwa 20 pro 100000 Einwohner.

Für die Entstehung kolorektaler Karzinome werden neben genetischen Faktoren und chronisch entzündlichen Darmerkrankungen vor allem umweltbedingte Faktoren, insbesondere die Ernährung, verantwortlich gemacht (Eickhoff u. a. 2003; Herold 2009; Knöpnadel u. a. 2003). Untersuchungen konnten zeigen, dass sich das Risiko an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken bei Immigranten dem Einwanderungsland angleicht (Correa & Haenszel 1978; Doll & Peto 1981). Die erhebliche Latenzzeit zwischen dem Einwirken der Risikofaktoren und der Manifestation der Erkrankung erschwert jedoch die exakte Einschätzung der Umweltfaktoren.

Das kolorektale Karzinom ist eine Erkrankung des höheren Lebensalters. 90 Prozent der kolorektalen Karzinome finden sich nach dem 50. Lebensjahr mit einem Häufigkeitsgipfel zwischen dem 6. und 7. Lebensjahrzent, Nur 5 Prozent der kolorektalen Karzinome treten vor dem 40. Lebensjahr auf (Hiddemann u. a. 2004; Herold 2009). Ab dem 45. Lebensjahr verdoppelt sich das Risiko ein kolorektales Karzinom zu entwickeln etwa alle 10 Jahre (Eickhoff u. a. 2003; Herold 2009; Eickhoff & Riemann 2000).

1.2 Ätiologie des kolorektalen Karzinoms

Grundsätzlich lassen sich bezüglich der Ätiologie des kolorektalen Karzinoms drei Gruppen unterscheiden. Die größte Gruppe (85%) bildet das sporadische kolorektale Karzinom. Umweltbedingte Faktoren, insbesondere die Ernährung (vor allem fettreich, proteinreich, fleischreich, kalziumarm und ballaststoffarm), aber auch Alkohol, Nikotin, Bewegungsmangel und Übergewicht sind an der Entstehung des Karzinoms beteiligt.

Etwa 10 Prozent der kolorektalen Karzinome entstehen im Rahmen definierter hereditärer Krebs syndrome. Die familiäre adenomatöse Polyposis coli (FAP) liegt beispielsweise einem Prozent aller kolorektalen Karzinome zugrunde und etwa 5 bis 10 Prozent der Karzinome entstehen auf dem Boden einer ebenfalls autosomal dominant vererbten HNPCC (hereditäres nichtpolypöses kolorektales Karzinom) oder auch Lynch-Syndrom. Andere Tumorprädispositionserkrankungen sind das Turcot-Syndrom, das Peutz-Jeghers-Syndrom und die familiäre juvenile Polyposis coli.

Etwa 5 Prozent der kolorektalen Karzinome entstehen auf dem Boden einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung (Eickhoff & Riemann 2000; Hiddemann u. a. 2004). Bei der Colitis Ulcerosa beträgt das Entartungsrisiko nach 30 Krankheitsjahren etwa 15 bis 40 Prozent (Herfarth u. a. 1998).

1.3 Morphologie und Lokalisation des kolorektalen Karzinoms

Das kolorektale Karzinom verteilt sich zu fast gleichen Anteilen im Rektum und Kolon (Hiddemann u. a. 2004; Scheele u. a. 1996). Das Kolonkarzinom tritt zu 20 Prozent im Colon Sigmoidum, zu 15 Prozent im Colon ascendens, zu 8 Prozent im Colon transversum und zu 7 Prozent im Colon descendens auf.

Histopathologisch wird das kolorektale Karzinom nach der WHO in mehrere Typen eingeteilt:

Adenokarzinom (85-90%)

muzinöses Adenokarzinom (10%)

Siegelringzellkarzinom (1%)

Plattenepithelkarzinom

adenosquamöses Karzinom (Mischtyp aus Adeno- und Plattenepithelkarzinom)

kleinzelliges Karzinom

undifferenziertes Karzinom

1.4 Metastasierungswege des kolorektalen Karzinoms

Die Metastasierung erfolgt entweder hämatogen, lymphogen oder per continuitatem in das parakolische Fettgewebe. Voraussetzung für die hämatogene Ausbreitung ist ein Tumoreinbruch in die Blut- oder Lymphgefäße. Man unterscheidet eine Metastasierung vom Pfortadertyp und eine Metastasierung vom Hohlvenentyp. Entsprechend dem venösen Abstrom über die Vena mesenterica inferior bzw. superior und die Vena portae finden sich bei Kolon- und hochsitzenden Rektumkarzinomen am häufigsten Lebermetastasen.

Beim cavalen Metastasierungsweg ist über den Weg der Venae rectales mediae und inferiores eine direkte Metastasierung in die Lunge möglich. Venöse Verbindungen zum Plexus venosus vertebralis tiefsitzender Rektumkarzinome können zu Wirbelkörpermetastasen führen.

Grundlage der lymphogenen Metastasierung ist der Einbruch von Tumorzellen in die Lymphgefäße. Der Lymphabstrom erfolgt entlang der arteriellen Versorgung des Darmes, wobei Variationen der arteriellen Versorgung beachtet werden müssen, grundsätzlich über 4 verschiedene Wege je nach Lokalisation des Tumors. Karzinome im Bereich des Kolon ascendens metastasieren in Lymphgefäße entlang der Arteria ileocolica und Arteria colica dextra und Karzinome im Bereich des Kolon transversus entlang der Arteria colica media. Tumore im Bereich des Kolon descendens, des Kolon sigmoideums und des oberen/mittleren Rektums gelangen bei Einbruch in Lymphgefäße entlang der Arteria mesenterica inferior. Tiefsitzende Rektumkarzinome infiltrieren Lymphgefäße entlang der Arteriae iliacae internae.

Die Ausbreitung des kolorektalen Karzinoms per continuitatem besteht in der Infiltration der Umgebung mit Ausbreitung in das parakolische Fettgewebe und anliegende Organe in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation.

1.5 Anatomie der Leber

Die Leber ist das wichtigste Stoffwechselorgan im menschlichen Körper. Sie wiegt etwa 1400 bis 1800g und ihre Größe beträgt zwischen 11 und 15cm im Längsschnitt. Zu den wichtigen Stoffwechselleistungen der Leber gehören:

- Erythropoese in der Fetalzeit (bis 6. Fetalmonat) und Blutabbau (lebenslang)
- Bildung und Sekretion der Galle
- Speicherung von Glykogen, Fetten, Proteinen, Vitaminen und Spurenelementen
- Synthese von Plasmaproteinen (z.B. Gerinnungsfaktoren, Heparin, Albumin, Globuline, Transferrin)
- Entgiftung von endogenen und exogenen Stoffwechselprodukten
- Harnstoffsynthese

Die Leber wird in einen größeren rechten Leberlappen (Lobus hepatis dexter) und einen kleineren linken Leberlappen (Lobus hepatis sinister) unterteilt. Auf der Rückfläche des Lobus hepatis dexter befinden sich noch zwei Leberlappen, der Lobus quadratus und der Lobus caudatus.

Funktionell wird die Leber nach Couinaud (1954) in acht Segmente eingeteilt
Abbildung 1.

Der linke Leberlappen beinhaltet die Segmente II, III und IV, während der rechte Leberlappen in die Segmente V, VI, VII und VIII unterteilt ist. Das Lebersegment I wird vom Lobus caudatus gebildet. Entsprechend dieser Einteilung von Couinaud werden die anatomischen Leberresektionen durchgeführt.

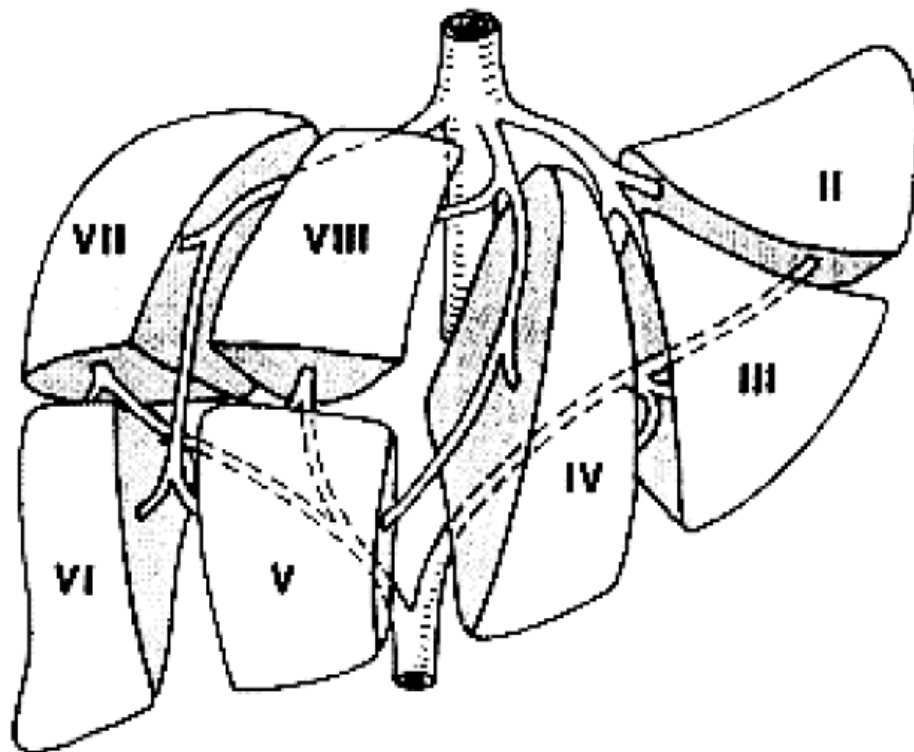


Abbildung 1 Segmentaufteilung nach Couinaud

1.6 Maligne Lebertumoren

Lebermalignome werden grundsätzlich in primäre und sekundäre Lebertumore unterteilt. Zu den primären, aus leberspezifischen Zellen entstandene Tumore, gehören im Wesentlichen das hepatozelluläre Karzinom, das cholangiozelluläre Karzinom ferner das Hepatoblastom und sehr seltene mesenchymale Malignome wie das Angiosarkom. Als sekundäre Malignome der Leber werden alle in der Leber vorkommenden Metastasen definiert. Die Lebermetastasen sind mit 45% die häufigsten malignen Lebertumore. Die Adenokarzinome des Gastrointestinaltraktes stehen hierbei mit 66% an erster Stelle. In absteigender Häufigkeit sind hier das Kolonkarzinom, das Pankreaskarzinom, das Mammakarzinom, das Magenkarzinom, das Lungenkarzinom und das Ösophaguskarzinom zu nennen (Kasper u. a. 2005).

Neben der Lunge ist die Leber das am häufigsten betroffene Organ einer Fernmetastasierung. Da die Leber das Endorgan des Pfortadersystems bildet gelangen etwa 75 Prozent der Metastasen über das Pfortaderstromgebiet in die Leber (Rektum-, Colon-, Pankreas- und Magenkarzinome). Die übrigen entstehen durch hämatogene Aussaat bevorzugt von Bronchial-, Ösophagus- und Mammakarzinome über die A. hepatica in die Leber. Eine lymphogene Metastasierung der Leber liegt bei Primärtumoren im Bereich der Gallenwege, des Magens oder der Bauchspeicheldrüse vor.

1.7 Lebermetastasen bei Patienten mit kolorektalem Karzinom

Im Gegensatz zu anderen Tumoren des Gastrointestinaltraktes hat das kolorektale Karzinom nach chirurgischer Behandlung in Abhängigkeit vom Tumorstadium eine gute Prognose (Adson u. a. 1984; Cady & McDermott 1985; Nordlinger u. a. 1987; Petrelli u. a. 1985; Thompson u. a. 1983; Fortner u. a. 1984). Die stadienunabhängige 5-Jahresüberlebensrate liegt zwischen 40 und 60 Prozent (Mehta u. a. 1994; Seufferlein u. a. 2003; Schweizer u. a. 1991; Bosman 1995). Nach Diagnostizierung einer Lebermetastasierung sinkt die 5-Jahresüberlebensrate unbehandelt auf 4 bis 16 Prozent (Fortner u. a. 1984;

Hagmüller u. a. 1995; Bosman 1995; Lorenz u. a. 1995; Balch & Urist 1984; Tellez u. a. 1998; Schweizer u. a. 1991; Mehta u. a. 1994). Nach einer Lebermetastasenresektion beträgt die 5-Jahresüberlebensrate hingegen zwischen 25 und 52 Prozent (Mehta u. a. 1994; Schweizer u. a. 1991; Hagmüller u. a. 1995). Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des kolorektalen Karzinoms finden sich bereits bei etwa 30 Prozent der Patienten synchrone Lebermetastasen (Kavolius u. a. 1996; Easson u. a. 1996; Tellez u. a. 1998; Lehnert & Golling 2001; Meijer u. a. 1995; Lorenz u. a. 1993; Nuzzo u. a. 1997) und weitere 30 bis 70 Prozent der Patienten entwickeln Lebermetastasen im Verlauf ihrer Erkrankung (Henne-Bruns u. a. 1993; Piltz u. a. 1996; Cady u. a. 1998; Kemeny & Fata 1999). Die Therapie der Wahl bei Lebermetastasen ist die Lebermetastasenresektion, die bis heute als einzige potenziell kurative Behandlung gilt (Mutsaerts u. a. 2005; Hughes u. a. 1986; Ueno u. a. 2000; Scheele u. a. 1991; Henne-Bruns u. a. 1993; Lorenz u. a. 1995; Schwartz 1995; Tellez u. a. 1998; Cady u. a. 1998). Die Fortschritte in der Leberchirurgie in den letzten Jahren haben die Überlebensrate der Tumorpatienten wesentlich verbessert. Durch Optimierung der Operationstechniken und der intensivmedizinischen Betreuung konnte eine deutliche Verbesserung der Prognose erreicht werden. Dennoch sind primär nur circa 30 Prozent der Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen zum Diagnosezeitpunkt für eine Lebermetastasenresektion geeignet (Scheele u. a. 1990; Lorenz u. a. 1993; Schlag u. a. 1999; Tellez u. a. 1998).

Nicht jeder Patient profitiert von einer möglicherweise ausgedehnten Lebermetastasenresektion. Limitierend für die Leberresektion sind neben der anatomischen Lage meist eine multifokale Ausdehnung der Lebermetastasen und Komorbiditäten der Patienten. Mindestanforderungen an die Größe der Restleber sind 25% des gesunden Lebergewebes bei Patienten mit normaler Leber. Bei Zustand nach Zytostatikabehandlung, bei Fettleber oder Leberfibrose und bei Diabetespatienten steigt die Mindestanforderung an die Restleber auf bis zu 40%, bei Patienten mit Leberzirrhose (Child A) wird eine Restleber von 50–60% gefordert (Grundmann u. a. 2008). Für Patienten mit Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms, die nicht für eine operative

Metastasenresektion geeignet sind, stehen alternative jedoch weniger erfolgreiche Behandlungsoptionen zur Verfügung.

Als alternative Therapieoptionen kommen systemische und lokalablativ Verfahren in Frage. Zu den systemischen Therapien gehören die Chemotherapie, die Immunotherapie und mit Einschränkung die Chemoembolisation. Die mediane Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten ohne die Option der chirurgischen Sanierung beträgt zwischen 6 bis 12 Monaten und nach Gabe einer Chemotherapie, als systemische Therapieform, steigt die Überlebenswahrscheinlichkeit auf bis zu 18 Monate (Jaffe u. a. 1968; Chang u. a. 1987; Bengmark & Hafström 1969; Cunningham u. a. 1998). Und bei immerhin 15-30% der Patienten, deren Lebermetastasen initial als anatomisch irresektabel gelten, erlaubt die präoperative „neoadjuvante“ Chemotherapie später eine komplette Resektion (Grundmann u. a. 2008).

Durch lokale Destruktion zielen die lokalablativen Verfahren auf eine Beseitigung der Lebermetastasen. Sie unterscheiden sich dabei in erster Linie durch die Art der Nekroseinduktion. Bei der Radiofrequenz-, der Laser-, der Kryo- und der Mikrowellentechnik geschieht dies thermisch, bei der Alkoholablation chemisch-toxisch und bei der Radioembolisation durch ionisierende Strahlung.

Das gegenwärtig am weitesten verbreitete Verfahren ist die Radiofrequenzablation, deren Wirkprinzip auf Wärmeerzeugung durch elektromagnetische Energie beruht, die letztlich zu einer Koagulationsnekrose des Tumorgewebes führt. Eine Radiofrequenzablation (RFA) kann perkutan, intraoperativ oder laparoskopisch durchgeführt werden. Im Vergleich zu den übrigen lokalablativen Verfahren weist die RFA bei geringerem Aufwand und deutlich reduzierten Kosten eine hohe Effektivität bei niedrigen Komplikationsraten auf (Wood u. a. 2000).

Trotz der genannten alternativen Therapiekonzepte bleibt der kurative Anspruch bis heute allein der operativen Metastasenresektion überlassen. Daher stellt die Definition prädiktiver Faktoren für das Langzeitüberleben nach Lebermetastasenresektion kolorektaler Karzinome ein wichtiges Ziel dar, um

die Patientenselektion präoperativ zu optimieren und mit Hilfe einer Standardisierung und Vereinheitlichung der Therapie für die betroffenen Patienten eine verbesserte Lebenserwartung zu erzielen.

2 Fragestellung

In einer retrospektiven Studie des Patientenkollektivs der Chirurgischen Klinik, Klinikum der Universität München, Standort Großhadern, wurden die Kurz- und Langzeitergebnisse der Leberresektionen kolorektaler Lebermetastasen im Zeitraum von 31.01.1990 bis 23.07.2002 untersucht. Hier kam es zu folgender Fragestellung:

Mit welcher Morbidität und Mortalität ist die Resektion verbunden?

Wie stellten sich die Überlebensdaten dar?

Lassen sich Prognosefaktoren für das Überleben nach Resektion definieren?

3 Patienten und Methoden

3.1 Untersuchungszeitraum

In dem Zeitraum vom 31.01.1990 bis 23.07.2002 wurden in der Chirurgischen Klinik, Klinikum der Universität München, Standort Großhadern, 291 Patienten (medianes Alter 62 J) mit Lebermetastasen nach Kolonkarzinom (n=180) und Rektumkarzinom (n=111) einer Metastasenresektion unterzogen. In der Auswertung wurden patienten-, metastasen- und primärtumorspezifische Parameter berücksichtigt.

3.2 Datenerhebung

Die Grundlage dieser retrospektiven Untersuchung bilden die Daten aus den Krankenakten, die dem zentralen Krankenblattarchiv entnommen wurden. Aus den Anamnesebögen, prä- und postoperativen Laborbefunden, Operationsprotokollen, Arztbriefen und Pathologieberichten wurden sämtliche Daten hinsichtlich der Charakteristika von Patienten, Primärtumor und Lebermetastasen erfasst und ausgewertet. Die Verarbeitung der ermittelten Daten erfolgte mit einem Personal Computer (PC) mit Hilfe von „Superior Performing Software Systems (SPSS) 17.0 für Windows“ Chicago, Illinois.

Das Follow-up erfolgte zum überwiegenden Teil durch das Zentrale Tumorregister Deutschland, in einzelnen Fällen wurden aktuelle Angaben der weiterbehandelnden Hausärzte oder Kliniken telefonisch ermittelt.

3.3 Patientendaten

Es erfolgte die Erhebung von Geburtsdatum und Geschlecht des Patienten, Adresse und Telefonnummer und Hausarzt. Neben der Erfassung der Patientennummer, Aufnahmenummer und der Fallnummer wurden hier die Station, die zuweisende Station, die entlassende Station und die Verlegestation dokumentiert. Außerdem ließen sich hier Parameter wie Klinikgesamtaufenthalt oder Intensivaufenthalt festhalten.

3.4 Anamnese

Zur Dokumentation möglicher Vorerkrankungen konnten hier Angaben über einen vorbekannten Diabetes mellitus, einer koronaren Herzerkrankung, pulmonale Erkrankungen, eine mögliche Raucher- oder Alkoholanamnese festgehalten werden.

Zur Ermittlung des physischen Status des Patienten wurde jeder Patient anhand der ASA-Klassifikation kategorisiert.

3.5 ASA – Klassifikation (American Society of Anesthesiologists)

Die Evaluierung des perioperativen Risikos und des postoperativen Verlaufs bei der Planung eines chirurgischen Eingriffs stellt eine besondere Herausforderung an den Anästhesisten und den Operateur dar. Zu diesem Zwecke wurden zahlreiche Scoring Systeme entwickelt. Standardmäßig erfolgte hier die Erhebung anhand der ASA–Klassifikation (ASA = American Society of Anaesthesiologists), welche bis heute die weitverbreitetste Anwendung findet. Die heutige ASA – Klassifikation unterteilt Patienten subjektiv in 5 Untergruppen (Tabelle 1). Da die körperliche Konstitution des Patienten häufig einen wichtigen Voraussageparameter darstellt, korreliert die ASA–Einteilung zu einem gewissen Maße mit dem postoperativen Verlauf. Parameter wie Alter, Geschlecht, Körpergewicht, Art des Eingriffes, Kompetenz des Anästhesisten oder Chirurgen oder OP-Vorbereitung werden dabei nicht berücksichtigt.

ASA	Physischer Status	Beispiel
I	Vollkommen gesunder Patient	Gesunder Patient mit Inguinalhernie
II	Patient mit einer geringgradigen systemischen Erkrankung	Essentielle Hypertonie, geringgradiger Diabetes ohne Endorganschaden
III	Patient mit einer schwerwiegenden systemischen Erkrankung, die aber nicht weiter einschränkend ist.	Angina, moderate bis schwerwiegendere COPD
IV	Patient mit einer stark	Fortgeschrittene COPD,

	einschränkende Erkrankung, die eine konstante Bedrohung für das Leben darstellt.	Herzinsuffizienz
V	Moribunder Patient, der voraussichtlich mit oder ohne Operation die nächsten 24 Stunden nicht überleben wird.	Massive Lungenembolie

Tabelle 1 Einteilung der ASA-Klassifikation

3.6 Tumormarker

Präoperativ wurden die Tumormarker CEA, CA 19-9 und AFP erfasst.

Tumormarker (TM) sind tumorassoziierte Substanzen von Protein-, Lipid- oder Kohlenhydratcharakter, die in, auf, oder in der Umgebung von Tumorzellen gebildet werden. Der aktuell oder im Verlauf gemessene Tumormarkerspiegel kann mit der Tumormasse und –ausbreitung, Tumorblutversorgung sowie der therapieinduzierten Verkleinerung des Tumors korrelieren. Aufgrund mangelnder Sensitivität (Verhältnis der richtig testpositiven zu allen Kranken) und Spezifität (Verhältnis der richtig testnegativen zu allen Nichtkranken/Gesunden) eignen sich Tumormarker bis auf wenige Ausnahmen (Prostata spezifisches Antigen: PSA) nicht zur Diagnose einer malignen Erkrankung. Vielmehr liegt ihre Bedeutung in der Therapie- und Verlaufskontrolle nach Operationen oder unter Radio-, Chemo- und Hormontherapie. Hier spiegeln sie im Verlauf die Kinetik des Tumorgeschehens wieder. Kommt es nach Normalisierung bei kurativer Operation zu einem Wiederanstieg des Tumormarker-Spiegels, so ist dies als dringender Verdacht auf ein Rezidiv oder eine Metastasierung zu werten. Zu beachten bleibt allerdings, dass es sich bei Tumormarkern stets nur um Hilfsparameter der ärztlichen Nachsorge handelt, die im Zusammenhang mit Anamnese, Untersuchung, Labor und physikalisch-technischen Befunden zu werten sind. Aus diesem Grund sollten sie weder solitär noch bei fehlender therapeutischer Konsequenz und nur als Einzelmarker bei ihren Zieltumoren eingesetzt werden.

3.6.1 Karzinoembryonales Antigen (CEA)

Das Karzinoembryonale Antigen (CEA) ist ein Glykoprotein (MG 180 000) aus der Immunglobulinen-Superfamilie. CEA-Spiegel im Serum weisen abhängig vom jeweiligen Test meist eine obere Referenzgrenze um 3-5 ng/ml auf, die diagnostische Grauzone bewegt sich zwischen 5 und 10 ng/ml Werte > 15-20 ng/ml sind als malignitätsverdächtig zu werten. Ein Spezifitätsverlust des Markers kann bei benignen Erkrankungen im Bereich von Leber, Pankreas, Darm und Lunge eintreten, wobei hier meist nur transitorische Spiegelerhöhungen im niedrig-pathologischen Bereich von 10-15 ng/ml beobachtet werden können. Für das kolorektale Karzinom stellt das CEA den Tumormarker der ersten Wahl mit deutlicher Korrelation zum Tumorstadium dar. Es wird aber auch mit relativ hoher Sensitivität bei Lebermetastasen, Magen-, Mamma-, Zervix- und Bronchialadenokarzinom im Serum nachgewiesen. Nach kurativer Operation des Primärtumors, wie auch isolierten Lebermetastasen, kommt es innerhalb von 3 bis 4 Wochen zu einer Normalisierung des CEA-Spiegels. Persistenz oder weiterer Anstieg deuten auf einen Residualtumor hin. Bei vermeintlich kurativ operierten Patienten stellen postoperative CEA-Kontrollen eine wichtige Verlaufskontrolle dar. Ein nach Normalisierung wieder ansteigender CEA-Spiegel ist verdächtig auf ein Lokalrezidiv oder Metastasierung. Er kann der klinischen Diagnosesicherung um Wochen bis Monate vorausgehen.

3.6.2 CA 19-9

Beim CA 19-9 handelt es sich um ein Glykolipid, das immunhistologisch vor allem in Tumorzellen von Pankreas-, Leber-, Gallenwegs-, und Magenkarzinomen und manchmal auch bei kolorektalen Karzinomen nachgewiesen wurde. Die obere Normreferenzgrenze des im Serum zirkulierenden Korrelats beträgt 37 U/ml. Beim CA 19-9 handelt es sich um ein Blutgruppen-Derivat, ein Hapten der menschlichen Lewis-a-Blutgruppenderminante. Deutlich pathologische Serumwerte sowie hohe Inzidenzraten wurden bei Patienten mit Leberzellkarzinomen, duktalem Pankreaskarzinom, Magenkarzinom und Kolonkarzinom gefunden. Differentialdiagnostisch ist die Tatsache zu berücksichtigen, dass benigne

Erkrankungen zwar in der Regel normale CA 19-9-Spiegel aufweisen, jedoch bei schweren Leber- und Gallenwegserkrankungen, Cholelithiasis und auch bei akuter Pankreatitis bei 10-20 % der Fälle zu transitorischen Spiegelerhöhungen führen können. Die wichtigste Indikation zur CA 19-9-Bestimmung besteht bei Verdacht auf und in der Nachsorge eines duktales Pankreaskarzinoms und eines hepatobiliären Karzinoms sowie beim Magenkarzinom.

3.6.3 Alpha-Fetoprotein (AFP)

AFP ist ein Glykoprotein (MG 69 000) mit großer Ähnlichkeit zum Albumin, das im Embryonalleben in Leber und Dottersack gebildet, nach Geburt reprimiert und bei gesunden Erwachsenen nur mit einem niedrigen Basis-Serumspiegel < 15 ng/ml bzw. < 10 IU/ml (1 IU = 1,2 ng) nachgewiesen werden kann. Außerhalb der Schwangerschaft treten erhöhte Serumspiegel transitorisch und geringgradig bei benignen Lebererkrankungen, sowie konstant und oft exponentiell ansteigend beim primären Leberzellkarzinom und bei Keimzelltumoren auf. Von anderen gastrointestinalen Tumoren weisen Magenkarzinom, Kolon-/Rektumkarzinom, Gallenwegs- und Pankreaskarzinom meist mit Lebermetastasen erhöhte AFP-Spiegel auf. Zusätzlich sind differentialdiagnostisch noch benigne Erkrankungen der Leber mit transitorischen bzw. konstant niedrig-pathologischen Spiegel (bis zu 20 %, < 500 µg/l) zu berücksichtigen. Mit der Tumorausbreitung kommt es zu einem stetigen AFP-Spiegel-Anstieg bis zu maximalen Konzentrationen von 10-100 Millionen µg/l, während eine therapiebedingte Verkleinerung postoperativ zu einem Spiegelabfall in den Normbereich mit einer HWZ von <5 Tagen führt. Unvollständiger Spiegelabfall, AFP-Persistenz oder Weiteranstieg z.B. nach Operation, Lebertransplantation oder palliativer Chemoembolisation sprechen für einen Residualtumor, ein Wiederanstieg nach Normalisierung für ein Tumorrezidiv oder Metastasierung.

3.7 Vorschädigung der Leber

Festgehalten wurde auch, ob die Patienten eine relevante Leberparenchymerkrankung aufwiesen. Hierzu zählen Patienten mit einer Fettleber, einer Leberfibrose oder Leberzirrhose. Im positiven Fall erfolgte die

Einteilung gegebenenfalls entsprechend der Child–Pugh–Klassifikation (Tabelle 2). Alle Patienten, die präoperativ eine Leberzirrhose aufwiesen, befanden sich im Stadium Child A. Child B und C-Stadien sind dagegen in der Regel nicht operabel.

	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Quick (%) bzw.	> 70	70 – 40	< 40
INR	< 1,7	1,7 – 2,3	> 2,3
Albumin (g/ dl)	> 3,5	3,5 – 2,8	< 2,8
Bilirubin (mg/ dl)	< 2	2 – 3	> 3
Aszites	Kein – gering	Mäßig	Mäßig, therapierefraktär
Enzephalopathie	0	I – II	II – III

Tabelle 2 Child-Pugh-Klassifikation
(Addition der Punkte: Child A = 5 – 6 Punkte; Child B = 7 – 9 Punkte; Child C = 10 – 15 Punkte)

3.8 Primärtumor

Erhoben wurde die Tumorlokalisation, das Datum der Primärtumor-Operation, derer Radikalität, die histologische Typisierung, das TNM-Stadium des Primärtumors nach den jeweils aktuellen UICC-Richtlinien (Union international contre le cancer) und die Bestimmung des Tumorgradings G (Differenzierungsgrad) nach Vorgaben der WHO.

3.8.1 Stadieneinteilung

TNM-Klassifikation

Das TNM-System stellt ein weltweit anerkanntes Klassifikationssystem zur Einteilung der Stadien von malignen Tumoren dar. Die Festlegung des Tumorausbreitungsgrades erfolgte nach den jeweils aktuell festgelegten

Kriterien der UICC (International Union against Cancer) von 1997, zuletzt überarbeitet und in Europa veröffentlicht 2010 (7. Auflage 2009) . Das TNM-System erfasst die Tumorausdehnung (pT-Kategorie), das Ausmaß der Lymphknotenmetastasierung (pN-Kategorie) und das Ausmaß der Fernmetastasierung (pM-Kategorie).

T-Primärtumorstadium (beim CRC)

- TX Primärtumor kann nicht beurteilt werden
- T0 Kein Anhalt für Primärtumor
- Tis Carcinoma in situ
- T1 Tumor infiltriert Submukosa
- T2 Tumor infiltriert Muscularis propria
- T3 Tumor infiltriert durch die Muscularis propria in die Subserosa oder in nicht peritonealisiertes perikolisches oder perirektales Fett
- T4a Tumor infiltriert das viszerale Peritoneum
- T4b Tumor infiltriert in andere Organe oder Strukturen

N-regionäre Lymphknoten (beim CRC)

- NX Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
- N0 Keine regionären Lymphknotenmetastasen.
- N1a eine regionale Metastase
- N1b 2-3 regionale Metastasen
- N1c Satellitenmetastasen
- N2a Metastasen in 4-6 oder regionären Lymphknoten
- N2b Metastasen in 7 oder mehr regionären Lymphknoten

Regionäre Lymphknoten sind die pericolicen und perirektalen Lymphknoten und jene entlang der Aa. ileocolica, colica dextra, colica media, colica sinistra, mesenterica inferior, rectalis superior und iliaca interna.

M-Fernmetastasen (beim CRC)

MX Fernmetastasen können nicht beurteilt werden

M0 Keine Fernmetastasen

M1a Fernmetastasen in einem Organ

M1b Fernmetastasen in mehr als einem Organ, Peritoneum

G-Histopathologisches Grading (beim CRC)

Der Differenzierungsgrad wird als zusätzliches Kriterium zur Beurteilung der Malignität des Tumors benutzt. Er wird histopathologisch im Biopsiematerial von Pathologen ermittelt. Es werden 4 Differenzierungsgrade unterschieden:

G1: hoch differenziertes Karzinom mit histologischen und zellulären Merkmalen, die normalem Epithel sehr ähnlich sind

G2: mittelgradig differenziertes Karzinom, das eine Mittelstellung zwischen hoch und niedrig differenziertem Gewebe einnimmt

G3: gering differenziertes Karzinom mit histologischen und zellulären Merkmalen, die kaum Ähnlichkeit mit dem normalen Epithel des gleichen Typs haben

G4: entdifferenziertes Karzinom ohne Ähnlichkeit mit dem Muttergewebe (undifferenziert).

3.8.2 R-Klassifikation

Die R-Klassifikation wird zur Beurteilung der Radikalität einer Operation benutzt. Dazu wird der Resektionsrand des entnommenen Resektats makroskopisch und mikroskopisch auf Tumorfreiheit überprüft.

R0: kein Residualtumor mikroskopisch und makroskopisch nachweisbar

R1: nur mikroskopisch ist ein Residualtumor am Resektionsrand nachweisbar

R2: makroskopisch sind Tumoranteile im Situs verblieben (vom Operateur dokumentiert)

3.9 Diagnostik von Lebermetastasen

Die Lokalisation der Metastasen wurde vor der chirurgischen Exploration auf dem Boden der bildgebenden Diagnostik ermittelt. Dazu gehörte unter anderem die Magnetresonanztomographie (MRT) und Computertomographie (CT). Die intraoperative Sonografie diente der Ermittlung präoperativ nicht erfassbarer Lebermetastasen und zur Festlegung der Resektionsgrenzen. Sie ermöglicht nicht nur eine sichere, schnell durchführbare, akkurate und intraoperativ gut steuerbare Diagnostik, sondern ist durch ihre weit verbreitete Verfügbarkeit und den niedrigen Kostenpunkt zu einem essentiellen Hilfsmittel für den Operateur geworden.

3.9.1 Metastasencharakteristika

Die Anzahl der Metastasen, der Durchmesser des größten Befundes, die Aussage, ob es sich um eine uni- oder bilaterale Filialisierung handelt, aber auch der Zeitpunkt des Metastasenauftritts wurden hier erfasst. Wird bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des Primärtumors eine Leberfilialisierung festgestellt, so spricht man von einer synchronen Metastasierung. Im Falle eines späteren Auftretens sekundärer Neoplasien in der Leber handelt es sich um eine metachrone Metastasierung.

3.9.2 Resektion von Lebermetastasen

Zur Beschreibung der Lebermetastasentherapie wurde das OP-Datum, der Operateur, die Operationsdauer, Operationsverfahren (Pringle-, Non-Pringle, Hemi-Pringle links/rechts) und eventuelle OP-Erweiterungen wie Durchführung einer Lymphknotendisektion, Cholecystektomie, biliodigestive Anastomosen, Anlage einer T-Drainage oder transhepatischer Drainagen ermittelt. Unter „sonstige“ wurden Angaben über eine eventuell durchgeführte intraoperative Sonographie oder assoziierte Lymphknotendisektionen vermerkt.

Zur genaueren Erfassung der angewandten Operationstechnik fand eine Unterteilung in atypische Resektion, Segmentresektion, Hemihepatektomie und erweiterte Hemihepatektomie statt. Außerdem wurde ermittelt, ob es sich bei dem Eingriff um die primäre Metastasenresektion, die Operation eines Rezidivs oder einen diagnostischen Eingriff handelt. Letztere wurden von der Auswertung ausgeschlossen.

Für die chirurgische Leberresektion steht eine Vielzahl verschiedener Resektionsformen zur Verfügung. Es wird zwischen einer typischen anatomiegerechten und einer atypischen nichtanatomiegerechten Leberresektion unterschieden.

3.9.2.1 Typische, anatomiegerechte Leberresektionen

Typische, anatomiegerechte Leberresektionen orientieren sich an der funktionellen Anatomie der Leber. Dabei werden die Leberresektionen entsprechend der Einteilung der Leber in Segmente nach Couinaud durchgeführt (Tabelle 3).

Segmentresektion	Bei der Segmentresektion wird das befallene Segment der Leber operativ entfernt. Entsprechend der Anzahl der befallenen Segmente unterscheidet man Monosegmentektomie, Bisegmentektomie, Trisegmentektomie
Rechte Hemihepatektomie	Bei der rechten Hemihepatektomie werden die Segmente V, VI, VII und VIII reseziert.
Linke Hemihepatektomie	Bei der linken Hemihepatektomie erfolgt die Entfernung der Segmente II, III und IV. Manchmal zusätzlich Segment I
Erweiterte Hemihepatektomie rechts	Bei der erweiterten Hemihepatektomie rechts werden die Segmente IV, V, VI, VII und VIII entfernt. Nur die linken lateralen Segmente II und III sowie Segment I bleiben erhalten.
Erweiterte Hemihepatektomie links	Bei der erweiterten Hemihepatektomie links werden die Segmente II, III, IV, V, VIII und gelegentlich der Lobus caudatus reseziert. Nur die Segmente VI und VII bleiben erhalten.

Tabelle 3 Formen der anatomischen Leberresektionen

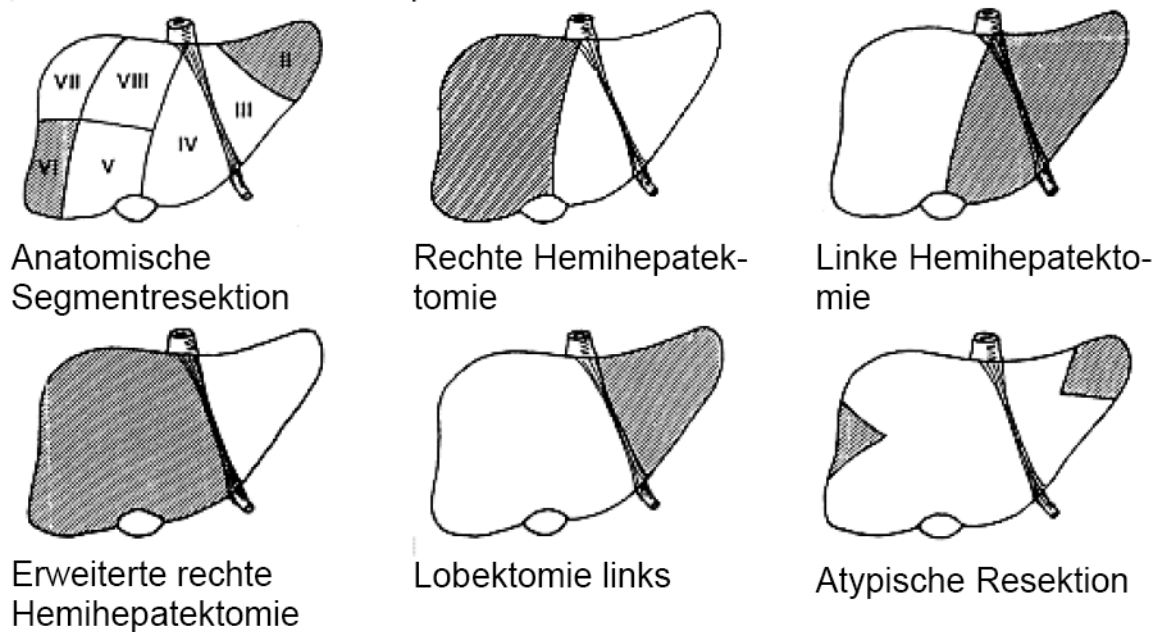


Abbildung 2 Formen der Leberresektion

Atypische, nicht anatomiegerechte Leberresektionen erfolgen ohne Berücksichtigung der Lebersegmentgrenzen. Zu ihnen gehören:

1. Keilresektion (Wedge-Resection)

Periphere Metastasen werden keilförmig chirurgisch entfernt

2. Enukleation

Die Enukleation wird bei der Operation kleinerer Metastasen verwendet. Bei dieser Methode wird die Leberläsion ausgeschält.

3.9.2.2 Intraoperative Maßnahmen

Aus den OP-Protokollen der durchgeführten Leberresektionen wurde vermerkt, ob intraoperativ zusätzlich Maßnahmen wie eine Lymphknotenentfernung, eine Cholecystektomie, die Anlage einer T-Drainage oder die Implantation eines Port-Katheters erfolgte. Ferner wurden intraoperative Laseranwendungen oder Radiofrequenzablationen protokolliert.

3.9.2.3 *Intraoperative Lymphknotendisektion*

Mit zunehmender Tumorausdehnung nimmt die Wahrscheinlichkeit des Befalls der drainierenden (regionären) Lymphknoten zu. Momentan wird allgemein angenommen, dass der Lymphabfluss konstanten, anatomisch definierbaren Wegen folgt. Besteht nun Verdacht auf einen Befall der Lymphknoten, so kann eine elektive Lymphknotendisektion vorgenommen werden. Hier wird das tumorabhängige Lymphabflussgebiet im Laufe der Operation mit kurativer Zielsetzung routinemäßig mitentfernt. In der Regel wird so im Rahmen der Metastasenresektion auch eine Lymphknotendisektion im Bereich des Ligamentum hepatoduodenale vorgenommen.

3.9.3 Histologie

Die Leberresektate wurden postoperativ histopathologisch aufbereitet. Zum einen wurden der Fibrose- und Verfettungsgrad sowie das Volumen des entnommenen Resektats berücksichtigt. Zum anderen wurde der tumorfreie Resektionsrand in Millimetern und eine eventuelle Gefäßinfiltrationen festgehalten.

Die R-Klassifikation der Metastasenresektion wird zur Beurteilung der Radikalität einer Operation benutzt. Dazu wird der Resektionsrand des entnommenen Resektats makroskopisch und mikroskopisch auf Tumorfreiheit überprüft.

R0: kein Residualtumor mikroskopisch oder makroskopisch nachweisbar

R1: nur mikroskopisch Residualtumor am Resektionsrand nachweisbar

R2: makroskopisch sind Tumoranteile im Situs verblieben

3.9.4 Komplikationen

Folgende postoperative Komplikationen wurden registriert: Biliom, Pleuraerguß, Abszess, kardiales Herzversagen, Pneumonie, Blutung, Leberversagen, Lungenarterienembolie. Die unterschiedlichen Behandlungsmaßnahmen im Falle von Komplikationen wurden in Feldern wie Relaparatomie, Punktion und Drainage, Lyse, Antibiose und postoperative Erythrozytenkonzentrat-Gabe beschrieben.

3.9.5 Adjuvante Therapiemaßnahmen

Als chemotherapeutische Therapieoptionen bei Lebermetastasenresektion stehen zum einen neoadjuvante Therapiekonzepte und zum anderen die postoperativ adjuvante Chemotherapie zur Verfügung. Neoadjuvante Maßnahmen gehen der operativen Therapie voraus, adjuvante Maßnahmen schließen sich an eine, im Idealfall, vollständige Metastasenentfernung (R0-Resektion) an. Beide Verfahren können auch kombiniert werden. Die Ziele der neoadjuvanten Maßnahmen sind in erster Linie die Reduktion des Tumervolumens, was auch als „Down-Sizing“ bezeichnet wird. Das Ziel ist hierdurch die Anzahl resektabler Patienten mit Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms zu erhöhen. Adjuvante Maßnahmen haben das Ziel, okkulte Mikrometastasen nach ansonsten vollständiger Tumorresektion (R0-Resektion) zu bekämpfen und damit die Heilungsaussichten zu verbessern. In dieser Arbeit wurde ermittelt, welche Patienten sich zusätzlich nach Lebermetastasenresektion einer weiterführenden Chemotherapie unterzogen haben. Einige wenige Patienten wurden im Falle einer unvollständigen Lebermetastasenresektion intraoperativ einem lokalablativen Verfahren im Sinne einer RFA oder Laserung zugeführt.

3.9.6 Nachsorge

Die Nachsorge erfolgte anhand von Originalakten und mikroverfilmten Akten des Ärztlichen Zentralarchivs Klinikum Großhadern, über Einsicht in das Münchner Tumorregister und die Einholung aktueller Informationen bei den jeweiligen Hausärzten. Ermittelt wurde der aktuelle Patientenstatus (lebend/verstorben) und im Falle eines Ablebens wurde auch die Todesursache festgehalten. Diese wurde in Hinblick auf eine mögliche Tumorabhängigkeit hin überprüft. Angaben zu einem eventuellen Tumorprogress, über Rezidivoperationen oder durchgeführte adjuvante Therapien wurden ebenfalls hier vermerkt.

3.10 Statistische Auswertung

Sämtliche Auswertungen wurden mit Hilfe des Programms PASW Statistics Version 17.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois) durchgeführt. Der Effekt der

einzelnen Parameter auf das Eintreten eines Ereignisses (univariate Analyse) wurde mit dem Chi-Quadrat-Test errechnet. Falls in einem der Felder der Vierfeldertafel die Anzahl der Ereignisse unter 5% lag, wurde hingegen der Fisher-Exakt-Test angewandt. Der Einfluss der einzelnen Risikofaktoren auf das Überleben der Patienten wurde in der Kaplan-Meier-Überlebensanalyse mit dem log-rank-Test ausgewertet. Die multivariate Analyse erfolgte in einem logistischen Modell, in welches sämtliche Risikofaktoren mit einem Signifikanzniveau unter 0,1 in der univariaten Analyse sowie zusätzlich das Alter und das Geschlecht eingingen. Für alle statistischen Tests wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% ($p=0,05$) als statistisch signifikant angesehen.

4 Ergebnisse

4.1 Gesamtzahl

Zwischen 1990 und 2002 wurden in der Chirurgischen Klinik, Klinikum der Universität München, Standort Großhadern, insgesamt 291 Leberresektionen bei Patienten mit CRC-Primärtumor durchgeführt.

4.2 Geschlechtsverteilung

Die 291 operierten Patienten waren in 105 Fällen (36,1%) weiblich und in 186 Fällen (63,9%) männlich (Abbildung 3).

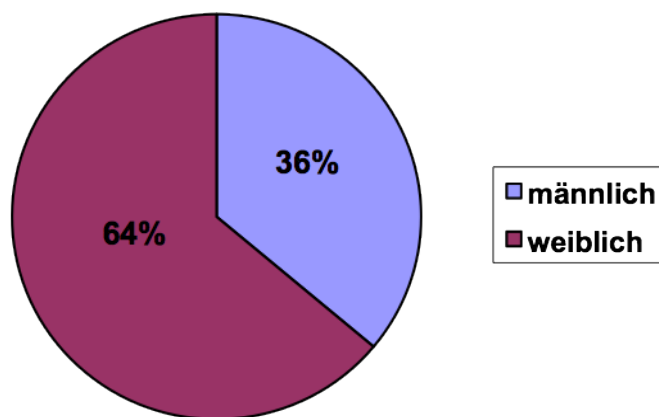


Abbildung 3 Geschlechtsverteilung

4.3 Altersverteilung

Das mediane Alter betrug 62 Jahre. Die jüngste Patientin war 34 Jahre alt, der älteste Patient 84 Jahre alt. Die Abbildung 4 zeigt, dass der Altersgipfel zwischen 60 und 69 Jahren lag.

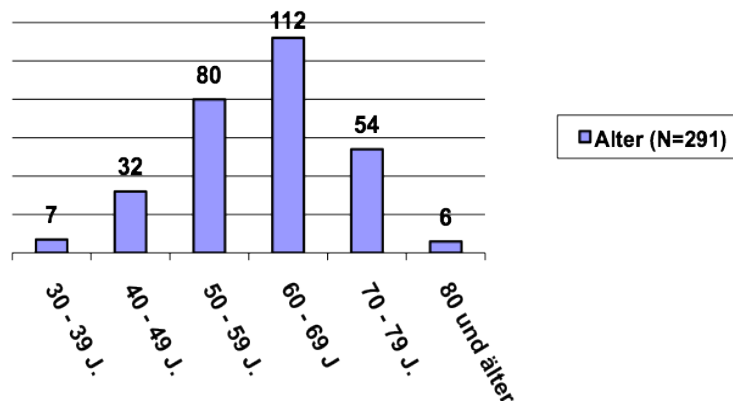


Abbildung 4 Altersverteilung

4.4 Operationsrisiko nach der American Society of Anaesthesiologists, ASA

Der ASA- Klasse I und II wurden 263 der Patienten (90,4%) und der Klasse III und IV 28 Patienten (9,6%) zugeteilt (Tabelle 4).

ASA	Häufigkeit n	Häufigkeit %
1 und 2	263	90,4
3 und 4	28	9,6
Gesamt	291	100

Tabelle 4 ASA-Einteilung

4.5 Komorbidität

Von 291 Patienten waren 37 Patienten Raucher (12,7%). Bei 26 Patienten (8,9%) war ein Alkoholabusus bekannt. 26 Patienten (8,9%) waren an Diabetes mellitus erkrankt. In 36 Fällen (12,4%) war eine koronare Herzkrankheit und in 7 Fällen (2,4%) eine vorbestehende chronisch obstruktive Lungenerkrankung bekannt. Die Abbildung 5 verdeutlicht die Verteilung der Komorbidität.

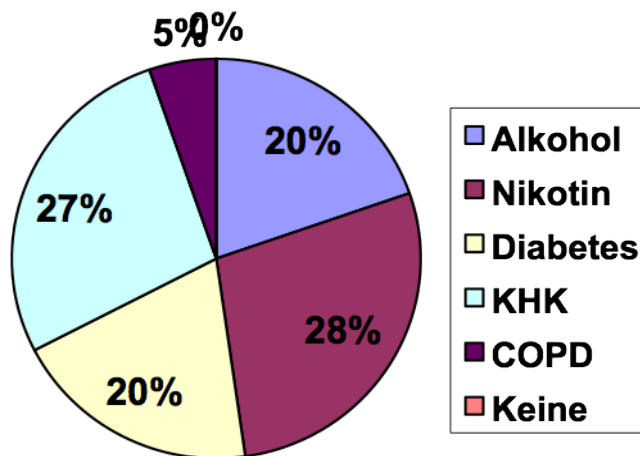


Abbildung 5 Komorbidität

4.6 Vorschädigung der Leber

Vor Lebermetastasenoperation wiesen 144 Patienten (49,5%) eine Vorschädigung des Leberparenchyms (Fettleber, Leberfibrose oder Leberzirrhose maximal im Child-Stadium A) auf.

4.7 Präoperative Tumormarker

Der CEA-Spiegel lag bei 80 Patienten (27,5%) präoperativ in der Norm während 211 Patienten (72,5%) einen erhöhten CEA-Spiegel von > 3mg/dl aufwiesen.

Der CA-19-9-Spiegel lag bei 175 Patienten (60,1%) vor Lebermetastasenoperation im Normbereich. 116 Patienten (39,9%) zeigten einen CA-19-9-Spiegel von > 35 U/l.

Bei 288 Patienten (99%) zeigte sich präoperativ ein normwertiger AFP-Wert. In nur 3 Fällen wiesen Patienten einen AFP-Wert > 15 mg/dl auf.

4.8 Lokalisation des Primärtumors

Der primäre Tumorsitz war in 180 Fällen (61,9 %) im Kolon bzw. Sigma und in 111 Fällen (38,1 %) im Rektum lokalisiert (Abbildung 6).

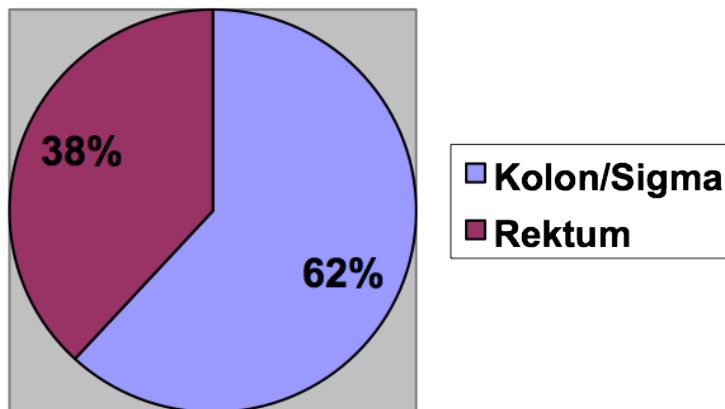


Abbildung 6 Lokalisation des Primärtumors

4.9 TNM- Klassifikation des Primärtumors

Von 291 Patienten zeigten 10 Patienten einen Primärtumor im T1-Stadium (3,4%). Bei 39 Patienten befand sich der Primärtumor im T2-Stadium (13,4%), bei 202 Patienten im T3-Stadium (69,4%) und bei 34 Patienten im T4- Stadium (11,7%). Von insgesamt 6 Patienten fehlen die Angaben zum T-Stadium des Primärtumors und konnten auch über die Hausärzte nicht ermittelt werden (Abbildung 7).

pT primär (n= 291)

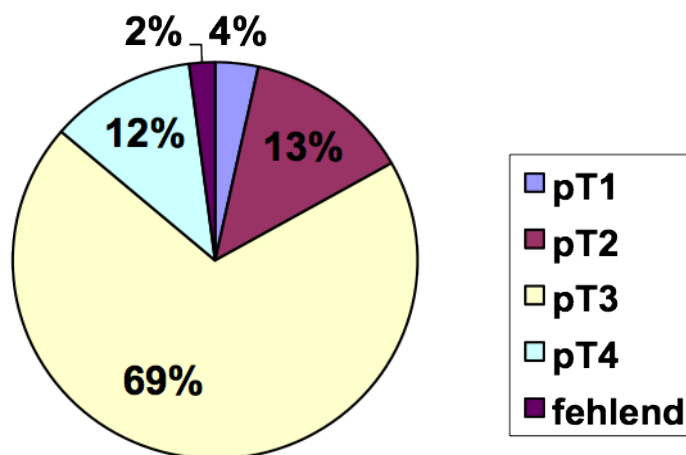


Abbildung 7 Stadium des Primärtumors

pN primär (n= 291)

103 Patienten (35,4 %) wiesen zum Diagnosezeitpunkt des Primärtumors keine Lymphknotenmetastasierung auf, während bei 179 Patienten (61,5 %) bereits Lymphknotenmetastasen vorhanden waren. Bei 9 Patienten (3,1%) war es nicht möglich den Lymphknotenstatus des Primärtumors zu eruieren (Abbildung 8).

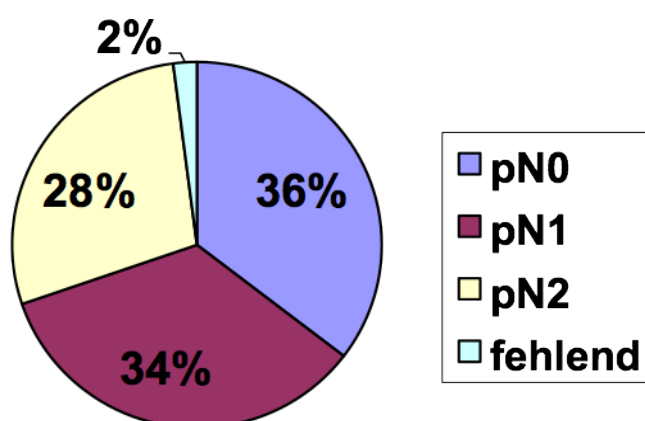


Abbildung 8 Lymphknotenstatus

pM primär (n=291)

118 (40,5%) Patienten wiesen bei Diagnosezeitpunkt des Primärtumors bereits Fernmetastasen auf (Stadium pM1). Hiervon wiesen 97 Patienten zum Diagnosezeitpunkt des Primärtumors Lebermetastasen auf und bei 21 Patienten wurden zum Diagnosezeitpunkt des CRC Metastasen in der Lunge diagnostiziert. In 7 Fällen (2,4%) konnte diesbezüglich keine Aussage getroffen werden. 166 Patienten (57%) befanden sich zum Diagnosezeitpunkt des Primärtumors im Stadium pM0.

(Abbildung 9).

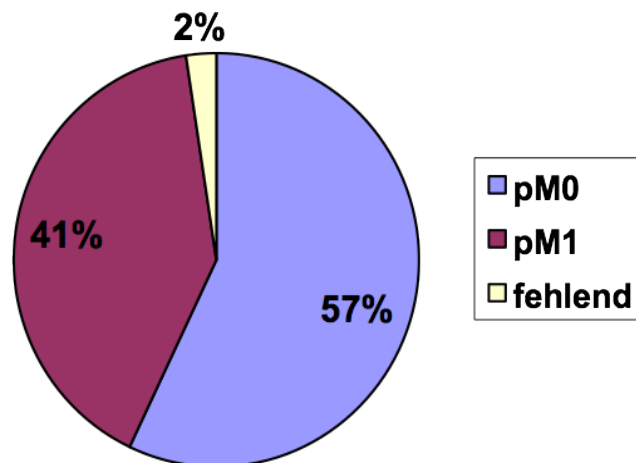
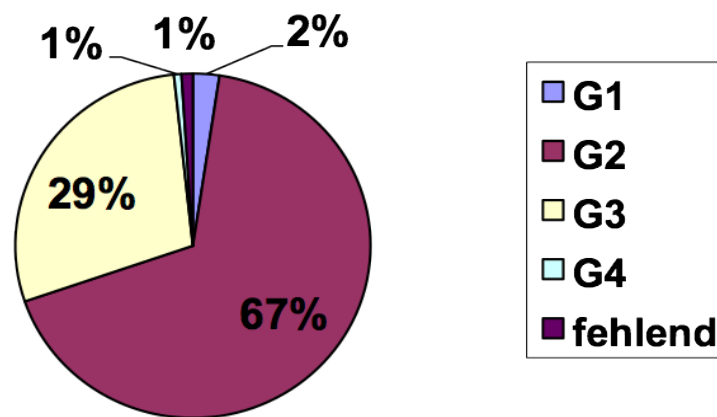


Abbildung 9 Fernmetastasen

4.10 Grading des Primärtumors

Bezüglich des histopathologischen Gratings wurden die Patienten wie folgt klassifiziert: G1-Tumore fanden sich bei 7 Patienten (2,4%), 196 Patienten (67%) konnten G2 klassifiziert werden. 82 Patienten (28,2%) hatten G3-Tumore und in zwei Fällen (1%) gab es einen G4-Tumor. In 4 Fällen war das Grading

des Primärtumors nicht bekannt (Abbildung



10).

Abbildung 10 Grading des Primärtumors

4.11 Auftreten der Lebermetastasierung

187 Patienten (64,3%) zeigten eine metachrone Lebermetastasierung. Bei 97 Patienten (33,3%) wurden bereits zum Zeitpunkt des Ersteingriffs Fernmetastasen in der Leber diagnostiziert. In 7 Fällen (2,4%) konnte keine genaue Angabe über den Lebermetastasierungszeitpunkt gemacht werden (Abbildung 11).

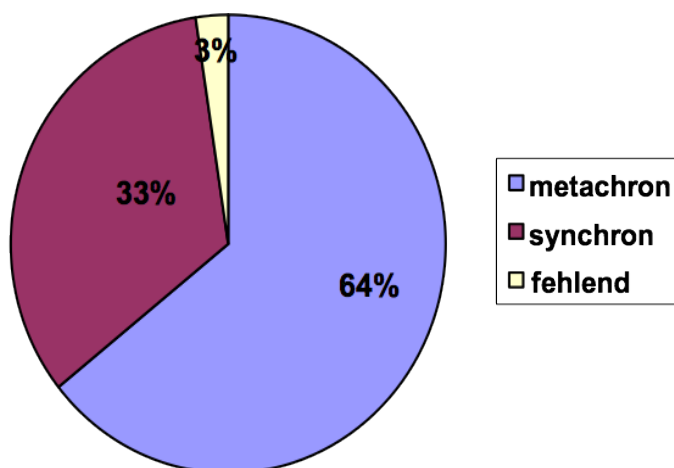


Abbildung 11 Auftreten der Fernmetastasierung

4.12 Metastasenanzahl

168 Patienten (57,7%) wiesen eine solitäre Lebermetastase auf. Die höchste Zahl resezierter Lebermetastasen beträgt in dieser Arbeit 7 und wurde bei 19 Patienten (6,5%) festgestellt (Abbildung 12).

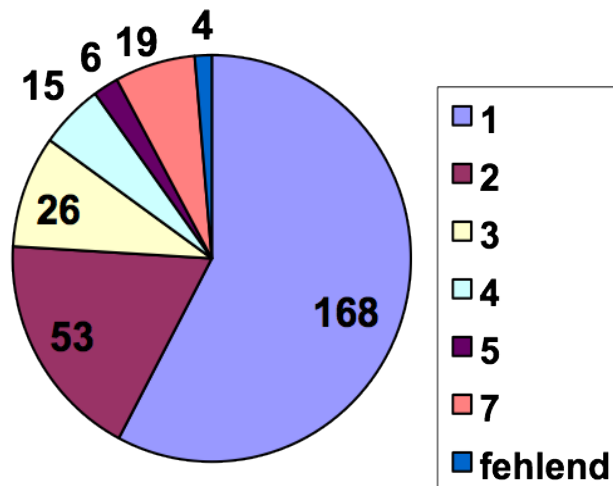


Abbildung 12 Metastasenanzahl

4.13 Metastasengröße

Für das Ausmaß des Tumorbefalls der Leber wird unter anderem die Größe der Lebermetastasen angeführt. Üblicherweise gibt man den Durchmesser der größten Lebermetastase an. Die größte Lebermetastase innerhalb der Patientengruppe hatte einen Durchmesser von 22 cm und die kleinste resezierte Lebermetastase lag bei einem Durchmesser von 0,5 cm. Die Verteilung der einzelnen Lebermetastasendurchmesser zeigt die Abbildung 13.

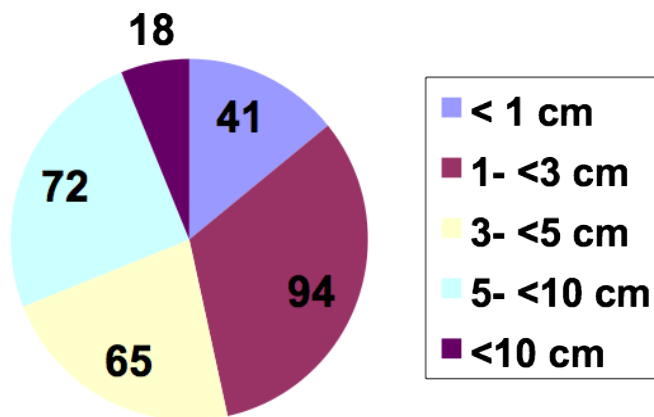


Abbildung 13 Metastasengröße

4.14 Verteilung der Metastasen in der Leber

Bei 229 Patienten (78,7%) war die Lebermetastasierung auf nur eine Leberseite beschränkt, 62 Patienten (21,3%) zeigten eine bilaterale Lebermetastasierung (Abbildung 14).

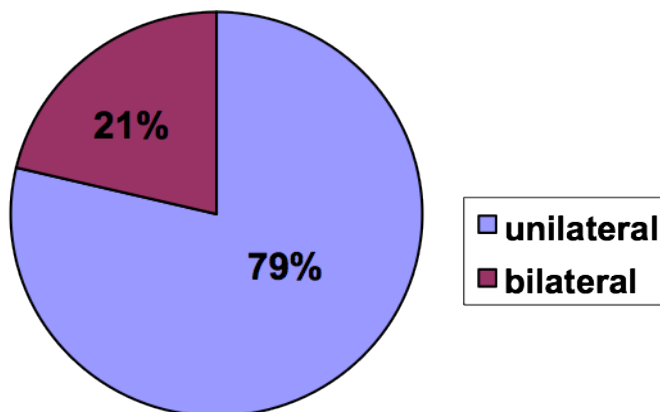


Abbildung 14 Verteilung der Lebermetastasen

4.15 Operationsverfahren

In 101 Fällen (34,7%) wurde eine atypische und somit leberparenchymsparende Operation durchgeführt. Bei 44 Patienten (15,1%)

wurden die Lebermetastasen mittels Ein-Segmentresektion entfernt und bei 30 Patienten (10,3%) wurde sowohl eine Segmentresektion als auch eine atypische Resektion durchgeführt. 51 Patienten (17,5%) erhielten eine Bi- bzw. Trisegmentektomie. Bei 9 Patienten (3,1%) war eine Hemihepatektomie links und bei 24 Patienten (8,2%) eine Hemihepatektomie rechts zur Lebermetastasenentfernung notwendig. In 10 Fällen (3,4%) wurde eine erweiterte Hemihepatektomie links und in 9 Fällen (3,1%) eine erweiterte Hemihepatektomie rechts durchgeführt (Tabelle 5).

Operationsverfahren	n	%
Atypische Resektion	101	34,7
Segmentresektion	44	15,1
Segmentresektion und atypisch	30	10,3
Bi- / Trisegmentektomie	51	17,5
Hemihepatektomie links	9	3,1
Erweiterte Hemihepatektomie links	10	3,4
Hemihepatektomie rechts	24	8,2
Erweiterte Hemihepatektomie rechts	9	3,1
Lobektomie links	13	4,5
Gesamt	291	100

Tabelle 5 Operationsverfahren

4.16 Operationserweiterung

In 157 Fällen (54%) war neben der geplanten Lebermetastasenresektion eine intraoperative Cholecystektomie erforderlich. In 4 Fällen (1,4%) wurde intraoperativ eine T- Drainage gelegt. Bei 104 Patienten (35,7%) wurden zusätzlich Lymphknoten im Bereich des Ligamentum hepatoduodenale entfernt. 47 der lebermetastasenresezierten Patienten (16,2%) wurde intraoperativ ein Portsystem zur adjuvanten Chemotherapie implantiert. In 3 Fällen wurden nicht resezierte Metastasenherde mittels Radiofrequenz abladiert und in 2 Fällen erfolgte eine Laserbehandlung (Abbildung 15).

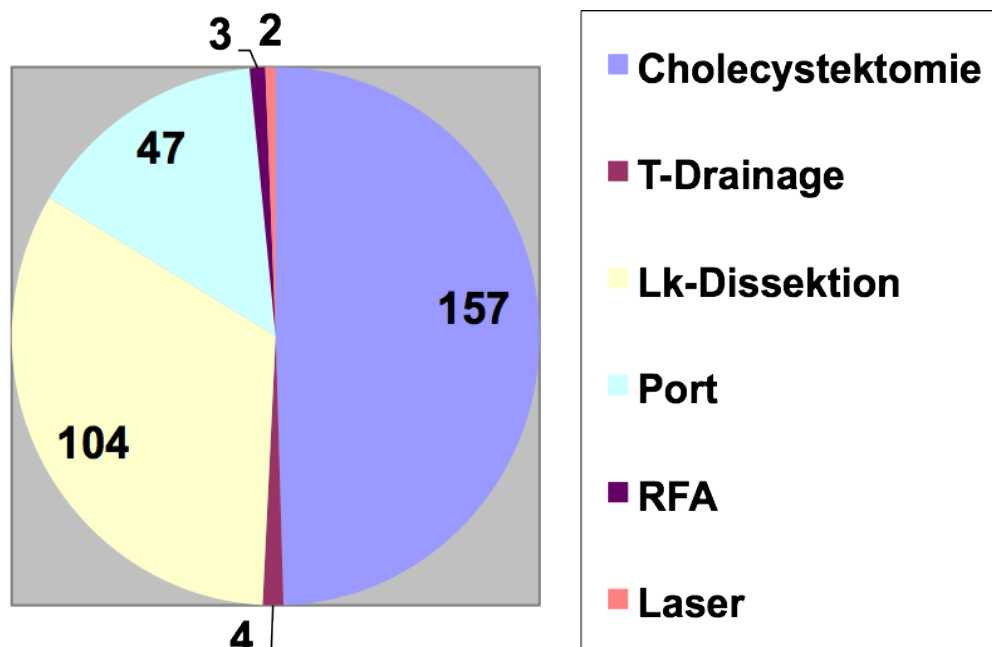


Abbildung 15 Intraoperative Maßnahmen

4.17 Intraoperativer Blutverlust

Der Mittelwert des durchschnittlichen intraoperativen Blutverlustes betrug 1938 ml \pm 122 ml (Mittelwert \pm Standardfehler).

4.18 OP-Zeit und Aufenthaltsdauer

Die durchschnittliche Operationszeit aller durchgeführten Leberresektionen lag bei 232 Minuten \pm 6 Minuten (Mittelwert \pm Standardfehler). Der stationäre Aufenthalt der Patienten, inklusive präoperativer Aufenthalt zur Diagnostik, betrug durchschnittlich 14 Tage \pm 1 Tag (Mittelwert \pm Standardfehler).

4.19 Radikalität der Metastasenresektion

In 174 Fällen (59,8%) konnte eine kurative Lebermetastasenresektion durchgeführt werden. Bei 75 Patienten (25,8%) handelte es sich um eine R1-Resektion (incl. RR < 1mm) und bei 42 Patienten (14,4%) um eine R2-Resektion (Tabelle 6/Tabelle 7).

Resektionsart	n	%
radikale Resektion (R0)	174	59,8
R1 (incl. RR < 1mm)	75	25,8
R2	42	14,4
Gesamt	291	100,0

Tabelle 6 Metastasenresektion R0 vs. R1 vs. R2

Resektionsart	n	%
radikale Resektion (R0)	174	59,8
Palliative Resektion (R1/R2)	117	40,2
Gesamt	291	100,0

Tabelle 7 Metastasenresektion R0 vs. R1/R2

4.20 Therapiebedürftige perioperative Komplikationen

In 44 Fällen (15,1%) traten therapiebedürftige perioperative Komplikationen auf.

Im Einzelnen waren dies in 11 Fällen ein Biliom, in 8 Fällen ein Pleuraerguß, in 8 Fällen ein Abszess, in einem Fall ein kardiales Herzversagen, in 7 Fällen eine Pneumonie, in 5 Fällen eine Blutung, in einem Fall ein Leberversagen, ein Multiorganversagen und in 2 Fällen eine Lungenembolie (Tabelle 8).

Perioperative Komplikationen	Häufigkeit n	Häufigkeit %
Biliom	11	3,8
Pleuraerguss	8	2,7
Abszess	8	2,7
Kardiales Versagen	1	0,3
Pneumonie	7	2,4
Blutung	5	1,7
Leberversagen	1	0,3
Multiorganversagen	1	0,3
Lungenembolie	2	0,7
Keine Komplikationen	247	84,9
Gesamt	291	100

Tabelle 8 Perioperative Komplikationen

4.21 Hospitalletalität

Insgesamt 8 Patienten (2,7%) verstarben innerhalb der ersten 30 Tage nach Leberresektion.

Ursache der Hospitalletalität war in zwei Fällen eine nicht stillbare Blutung aufgrund einer intraoperativen Milzruptur. Ein Patient verstarb postoperativ an Herzversagen bei Myokarditis. Bei einem anderen Patienten kam es intraoperativ zu einer Lungenembolie aus ungeklärter Ursache. Desweiteren

waren perioperativ ein Multiorganversagen und ein Leberversagen zu verzeichnen. In zwei Fällen blieb die Todesursache unklar (Tabelle 9).

Hospitalletalität	Häufigkeit n	Häufigkeit %
Blutung	2	0,7
Kardiales Versagen	1	0,3
Lungenembolie	1	0,3
Multiorganversagen	1	0,3
Leberversagen	1	0,3
Unklare Todesursache	2	0,7
30 Tage überlebt	283	97,3
Gesamt	291	100

Tabelle 9 Hospitalletalität

4.22 Adjuvante Therapie nach Metastasenresektion

111 Patienten erhielten nach Lebermetastasenresektion eine systemische Chemotherapie während 180 Patienten keiner adjuvanten Therapie zugeführt wurden (Tabelle 10).

Adjuvante Therapie nach Lebermetastasenresektion	n	%
Chemotherapie systemisch	111	38,1
Keine adjuvante Therapie	180	61,9
Gesamt	291	100,0

Tabelle 10 Adjuvante Therapie nach Lebermetastasenresektion

5 Patienten, bei denen intraoperativ eine nur unvollständige Metastasenresektion möglich war, erhielten nach Metastasenresektion eine Zusatztherapie. In 3 Fällen wurde eine Radiofrequenzablation und in 2 Fällen eine Laserung der Leberherde durchgeführt (Tabelle 11).

Zusatztherapie nach Metastasenresektion	Häufigkeit n	Häufigkeit %
RFA	3	1,0
Laserung	2	0,7
Keine Zusatztherapie	286	98,3
Gesamt	291	100

Tabelle 11 Zusatztherapie nach Lebermetastasenresektion

5 Langzeitergebnisse

5.1 Überleben nach Lebermetastasenresektion

Für alle Patienten, die sich im beobachteten Zeitraum einer Leberresektion wegen Metastasen eines kolorektalen Karzinoms unterziehen mussten ergibt sich eine mediane Überlebenszeit von 35,2 Monaten [Konfidenzintervall KI 29,8- 40,7].

Das Gesamt-5-Jahresüberleben beträgt 30,2 % und liegt bei kurativ resezierten Patienten signifikant höher gegenüber Patienten nach palliativer Resektion (42,8 % R0 vs. 16,4 % R1 vs. 7,7 % R2; $p < 0.001$). Die Tabelle 12 sowie die Abbildung 16 liefern einen Überblick:

Überleben	R0 (n= 174)	R1 incl. <1mm (n=75)	R2 (n=42)
1 Jahr	87,9%	76,3%	69,1%
3 Jahre	62,4%	36,0%	20,6%
5 Jahre	42,8%	16,4%	7,7%
Median	49,8 Monate	25,7 Monate	20,3 Monate
[Konfidenzintervall]	[40,8- 58,8]	[18,3- 33,2]	[19,1- 32,9]

Tabelle 12 1-, 3-, 5-Jahres-Überleben unter Berücksichtigung der Operationsradikalität im Gesamtkollektiv

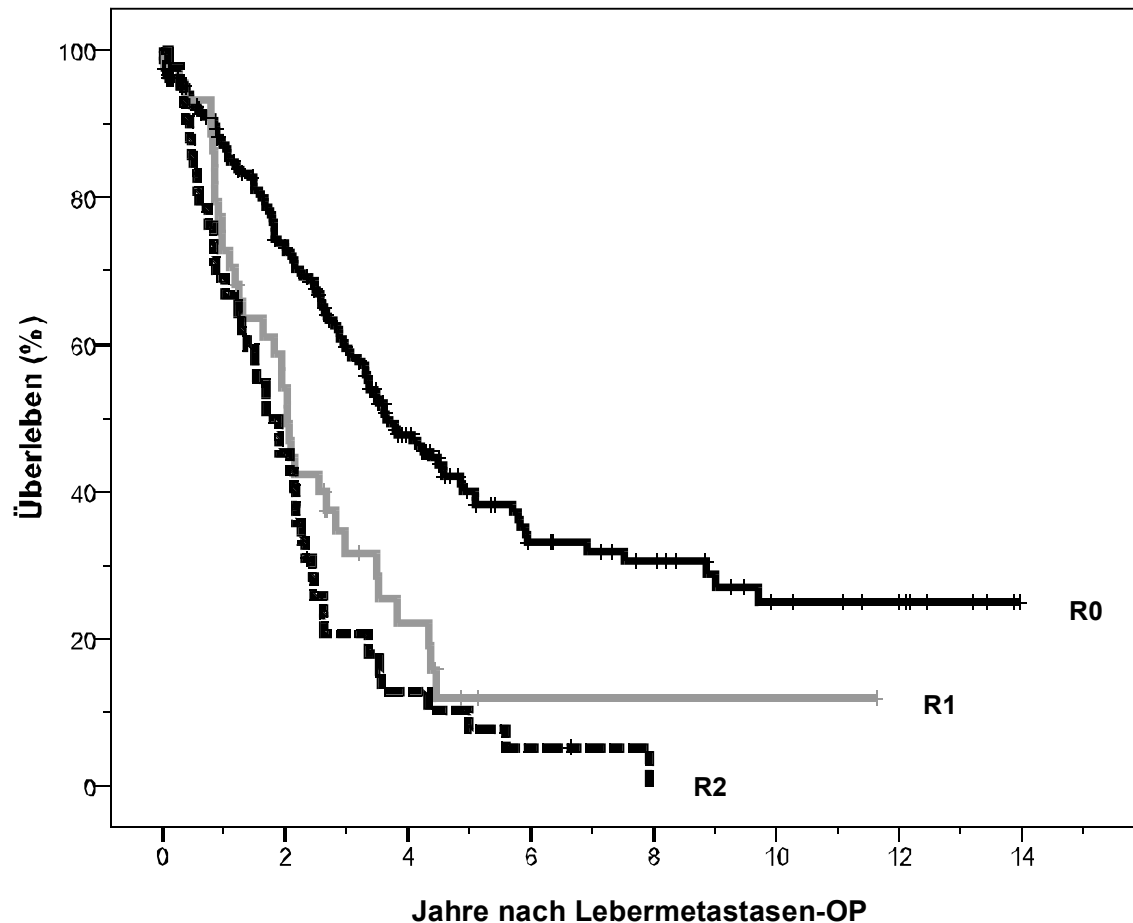


Abbildung 16 Einfluss der Radikalität der Lebermetastasen-OP auf das Gesamtüberleben

5.2 Auftreten von Rezidivlebermetastasen

Nach Leberresektion von Metastasen eines kolorektalen Karzinoms ergibt sich eine mediane rezidivfreie Zeit von 12,8 Monaten.

6 Langzeitergebnisse der einzelnen Gruppen

Zur Ermittlung prognoserelevanter bzw. das Überleben beeinflussender Faktoren wurden unterschiedliche Aspekte untersucht. So wurde unter anderem der Einfluss des Alters der Patienten und deren Geschlechts, die präoperative ASA-Einteilung und die Bedeutung einer vorbestehenden Leberschädigung betrachtet. Außerdem wurden Faktoren wie Primärtumorcharakteristika (Einfluss des Primärtumorstadiums und Lokalisation des Primärtumors,

Radikalität bei Primärtumor-OP) und die präoperativen Serumspiegel unterschiedlicher Tumormarker überprüft. Weiterhin wurden Metastasencharakteristika (Intervall bis zum Auftreten von Metastasen, Metastasenzahl und Metastasengröße, Ausmaß der Leberresektion, Resektion der Metastasen im Gesunden) und Operationsspezifika (anatomisch vs. atypisch, perioperative Komplikation, postoperative Revision, Lymphknotendissektion) sowie der Einfluss einer adjuvanten Therapie in Augenschein genommen.

6.1 Einfluss von Patientencharakteristika auf das Überleben

6.1.1 Einfluss des Geschlechtes

Die 105 weiblichen Patienten wiesen eine mediane Überlebenszeit von 42,1 Monaten auf. Die 186 männlichen Patienten überlebten 32,3 Monate. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p = 0,0891$).

6.1.2 Einfluss des Alters

Die Altersgrenze wurde beim Median von 62,2 Jahren gezogen. Die mediane Überlebenszeit der unter 62 Jährigen lag bei 42,1 Monaten, verglichen mit einer medianen Überlebenszeit von 31 Monaten der über 62 Jährigen ($p = 0,0578$).

Das Überleben dieser zwei Altersgruppen kristallisierte sich in der multivariaten Analyse als signifikant unterschiedlich heraus. Patienten der Gruppe der unter 62,2 Jahre alten Patienten zeigten einen Überlebensvorteil nach Lebermetastasenresektion (Abbildung 17).

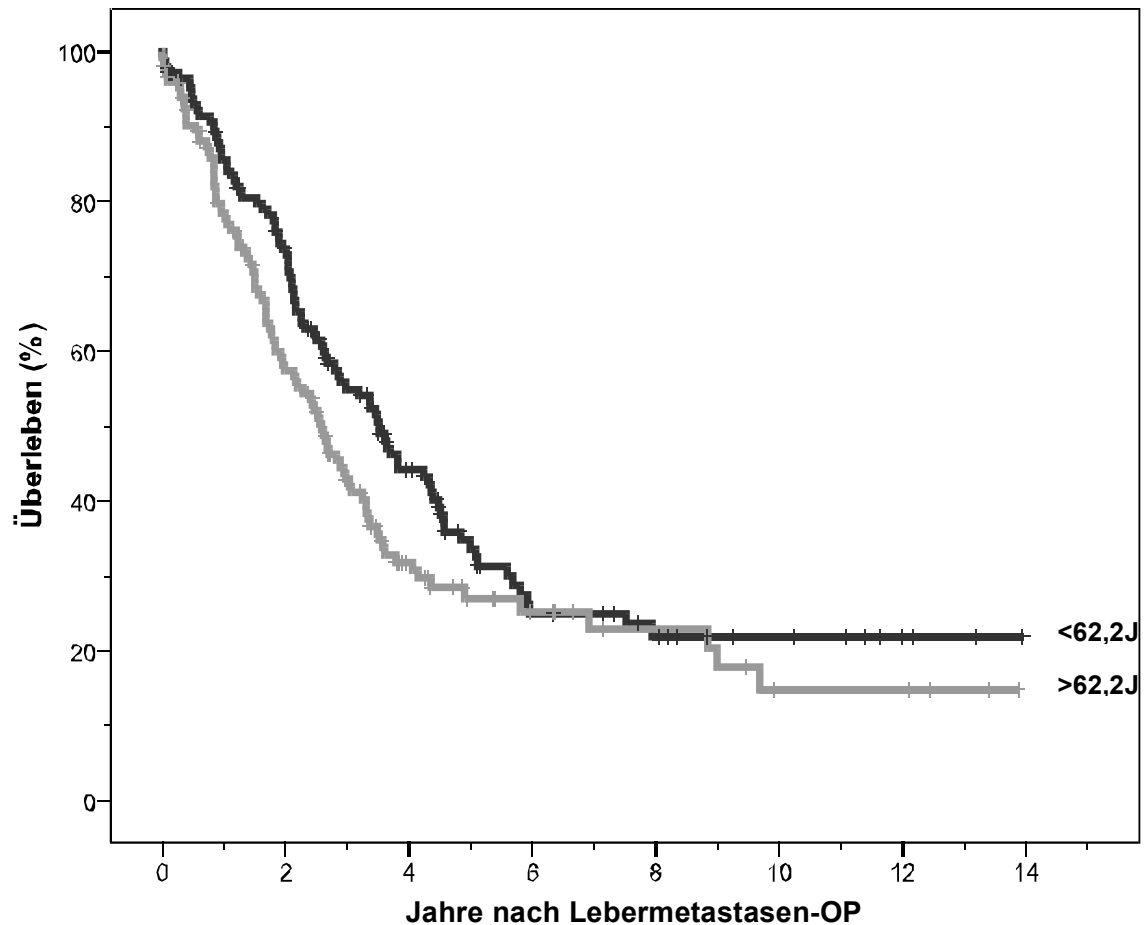


Abbildung 17 Einfluss des Patientenalters auf das Überleben

6.1.3 Einfluss der präoperativen ASA- Einteilung

Die 263 Patienten, die präoperativ der ASA- Gruppe I und II zugeteilt wurden zeigten gegenüber den Patienten der ASA-Gruppe III und IV keinen signifikanten Überlebensvorteil ($p=0,3459$).

6.1.4 Einfluss von Leberparenchymschäden

In 144 Fällen wurde präoperativ ein Leberparenchymschaden diagnostiziert. Die mediane Überlebenszeit betrug hier 31 Monate nach Leberresektion. Die 147 Patienten, bei denen keine Vorschädigung der Leber nachgewiesen werden konnte, überlebten im Mittel 41,7 Monate. Dieser Unterschied war nicht signifikant in der univariaten Analyse ($p=0,1740$; Tabelle 13).

Patientencharakteristika	Häufigkeit n (%)	Medianes ÜL [Konfidenzintervall]	p
Geschlecht			
Männlich	186 (63,9%)	32,3 [26,0- 38,5]	0,0891
Weiblich	105 (36,1%)	42,1 [27,0- 57,2]	
Alter			
< 62 Jahre	144 (49,5%)	42,0 [33,6- 50,6]	0,0578
>= 62 Jahre	147 (50,5%)	31,0 [24,1- 37,9]	
Leberparenchymschaden			
Nein	147 (50,5%)	41,7 [32,4- 51,0]	0,1740
Ja	144 (49,5%)	31,0 [23,9- 38,1]	
ASA			
I oder II	263 (90,4%)	35,7 [30,1- 41,3]	0,3459
III oder IV	28 (9,6%)	26,1 [15,3- 36,8]	

Tabelle 13 Einfluss von Patientencharakteristika auf das Überleben

6.1.5 Einfluss der präoperativen Tumormarker

Bei 211 Patienten lag der CEA-Spiegel bei > 3mg/dl, bei 80 Patienten lag er vor der Leberresektion im Normbereich. Bezogen auf das Langzeitüberleben konnte kein signifikanter Unterschied herausgearbeitet werden. Patienten mit einem präoperativ im Normbereich liegenden CEA- Spiegel überlebten nach Lebermetastasenresektion 30,5 Monate während Patienten mit präoperativ erhöhtem CEA-Spiegel 39,1 Monate überlebten (p= 0,1241).

Der CA-19-9-Spiegel lag bei 175 Patienten präoperativ im Normbereich, diese Patientengruppe überlebte 39,6 Monate, wohingegen 116 Patienten mit einem CA-19-9-Spiegel von >35 U/l 33,6 Monate überlebten. Die univariate Analyse ergab auch hier keinen signifikanten Unterschied (p= 0,1541).

Während 288 Patienten ein präoperatives AFP im Normbereich zeigten und 35,5 Monate überlebten, lag bei 3 Patienten das AFP vor Leberresektion bei > 15 mg/dl. Die mediane Überlebenszeit in diesen 3 Fällen betrug 28 Monate. Es zeigte sich keine Signifikanz in der univariaten Analyse (p= 0,6864; Tabelle 14).

<u>Tumormarker</u>	Häufigkeit	Medianes ÜL	p
	n (%)	[Konfidenzintervall]	
CEA			0,1241
Im Normbereich	80 (27,49)	30,5 [24,6- 36,4]	
>= 3 mg/dl	211(72,51)	39,1 [33,7- 44,4]	
CA 19-9			0,1541
Im Normbereich	175 (60,14)	39,6 [30,8- 48,5]	
>= 35 U/l	116 (39,86)	33,6 [26,8- 40,4]	
AFP			0,6864
Im Normbereich	288 (98,97)	35,5 [30,1- 41,0]	
>= 15 mg/dl	3 (1,03)	28,7 [21,2- 36,1]	

Tabelle 14 Korrelation der präoperativen Tumormarker mit dem Überleben

6.2 Einfluss der Primärtumorcharakteristika auf das Überleben

6.2.1 Einfluss der Primärtumorlokalisation

Die Primärtumorlokalisation im Kolon oder im Rektum hat auf das Langzeitergebnis nach der Resektion von Lebermetastasen keinen Einfluss. Bei den 180 Patienten mit Lebermetastasen eines Kolonkarzinoms lag die mediane Überlebenszeit bei 36,9 Monaten gegenüber 33,6 Monaten bei den 111 Patienten mit Lebermetastasen eines Rektumkarzinoms ($p = 0,7891$; Tabelle 15).

6.2.2 Einfluss des Primärtumorstadiums

Gemäß der TNM-Klassifikation wurden die Patienten bezüglich der Ausdehnung des Primärtumors in zwei Gruppen unterteilt. Die erste Gruppe bildeten 49 Patienten deren Primärtumorausdehnung sich auf die Mucosa oder

Submucosa beschränkte (T1/T2). Die zweite Gruppe bestand aus 236 Patienten deren lokale Primärtumorausdehnung die Muscularis bzw. Serosa durchbrachen (T3/T4). Die mediane Überlebenszeit nach Leberresektion zeigte keine signifikanten Unterschiede dieser beiden Patientengruppen und betrug 34,7 Monate bei T1/T2 Tumoren gegenüber 36,4 Monaten bei der T3/T4 Gruppe ($p=0,7621$; Tabelle 15).

Im Gegensatz hierzu wies der Lymphknotenstatus des Primärtumors einen signifikanten Unterschied im Langzeitüberleben der Patienten auf. 103 Patienten mit negativem Lymphknotenstatus bei Primärtumorresektion überlebten im Median 45,3 Monate während 179 Patienten mit positivem Lymphknotenstatus eine mediane Überlebenszeit von 31 Monaten aufwiesen ($p=0,0112$; Abbildung 18/Tabelle 15).

Das Vorliegen von Fernmetastasen zum Zeitpunkt der Primärtumorresektion zeigte in der univariaten Analyse einen Einfluss auf das Langzeitüberleben nach Lebermetastasenresektion. In 97 Fällen handelte es sich hierbei um synchron aufgetretene Lebermetastasen. 21 Patienten wiesen zum Zeitpunkt der Primär-OP Lungenmetastasen auf und entwickelten im Laufe Ihrer Erkrankung metachrone Lebermetastasen. Die mediane Überlebenszeit der 118 Patienten mit bereits vorliegenden Fernmetastasen bei Primärtumordiagnose lag bei 29,2 Monaten gegenüber 43,2 Monaten bei den 166 Patienten ohne Metastasen zum Zeitpunkt der Primärtumorresektion ($p=0,002$; Abbildung 19/Tabelle 15).

6.2.3 Einfluss des Gradings des Primärtumors

Teilt man das Patientenkollektiv bezogen auf das Grading des Primärtumors in 2 Gruppen auf, so zeigt sich eine mediane Überlebenszeit der ersten Gruppe mit 203 Patienten (G1 oder G2 differenzierter Primärtumor) von 40,2 Monaten. Die zweite Gruppe mit einem G3 oder G4 differenzierten Primärtumor, bestehend aus 84 Patienten, überlebten 29,7 Monate. Dieser Unterschied war nicht signifikant ($p=0,0714$; Tabelle 15).

6.2.4 Radikalität bei Primärtumor-OP

Signifikant unterschied sich das mediane Überleben der 268 Patienten, die eine kurative R0-Resektion des Primärtumors erhielten mit 35,7 Monaten gegenüber 29,2 Monaten der R1 oder R2 resezierten ($p = 0,0240$; Abbildung 20/Tabelle 15)

Primärtumorcharakteristika	Häufigkeit n (%)	Medianes Überleben [Konfidenzintervall]	P
pT Primärtumor			
pT1/ T2	49 (16,84)	34,7 [25,0- 44,4]	0,7621
pT3/T4	236 (81,09)	36,4 [29,7- 43,1]	
unklar	6 (2,06)		
pN Primärtumor			
pN0	103 (35,39)	45,3 [33,3- 57,4]	0,0112
pN1+	179 (61,51)	31,0 [25,6- 36,4]	
Unklar	9 (3,09)		
pM Primärtumor			
pM0	166 (57,0)	43,2 [31,4-55,0]	0,002
pM1	118 (44,5)	29,2 [24,1-34,2]	
unklar	7 (2,4)		
Grading Primärtumor			0,0714
G1/2	203 (69,76)	40,2 [34,3- 46,1]	
G3/4	84 (28,87)	29,7 [22,7- 36,6]	

Unklar	4 (1,37)	
Primärtumorlokalisation		0,7891
Kolon	180 (61,86)	36,9 [28,1- 45,7]
Rektum	111 (38,14)	33,6 [26,7- 40,5]
Radikalität bei		0,0240
Primärtumor-OP		
kurativ (R0)	268 (92,09)	35,7 [29,6- 41,8]
palliativ (R1/R2)	23 (7,09)	29,2 [15,2- 43,1]

Tabelle 15 Einfluss der Primärtumorcharakteristika auf das Überleben

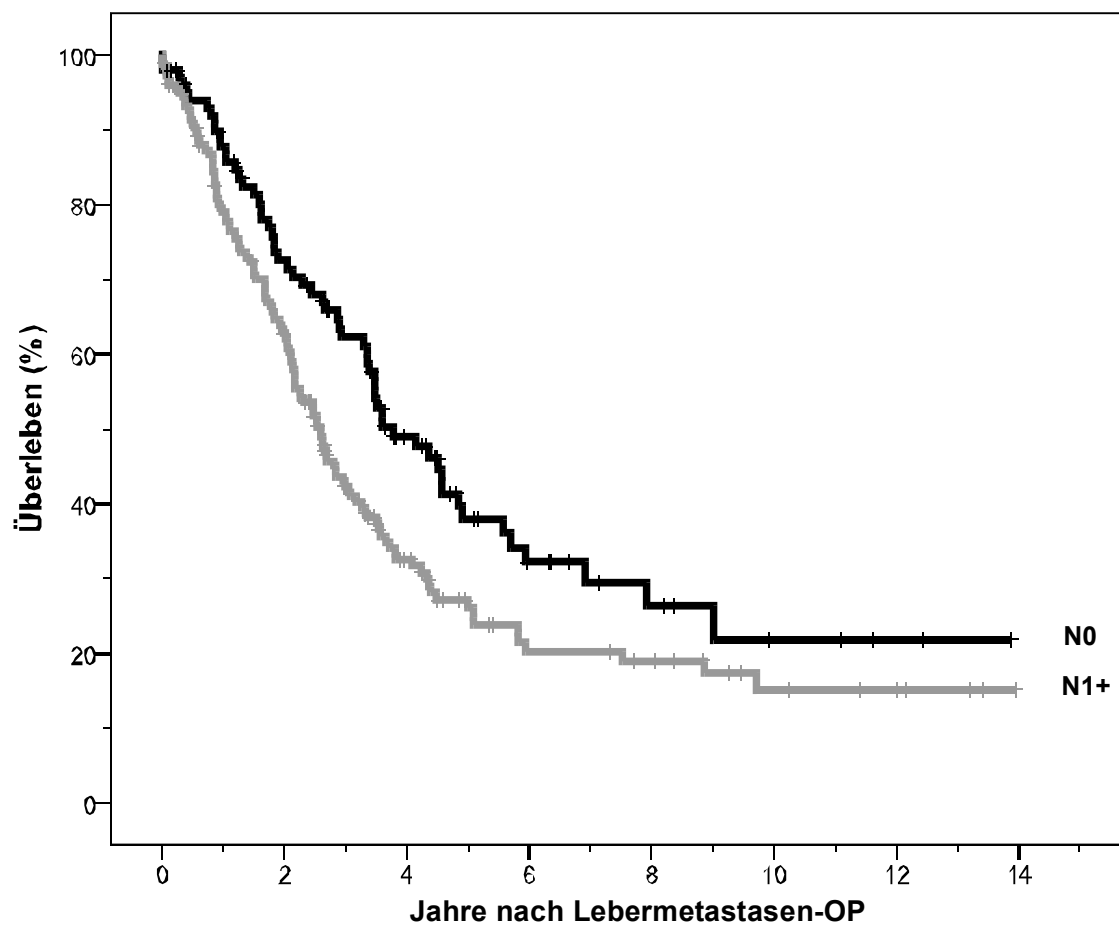


Abbildung 18 Einfluss des pN-Stadiums des Primärtumors auf das Überleben

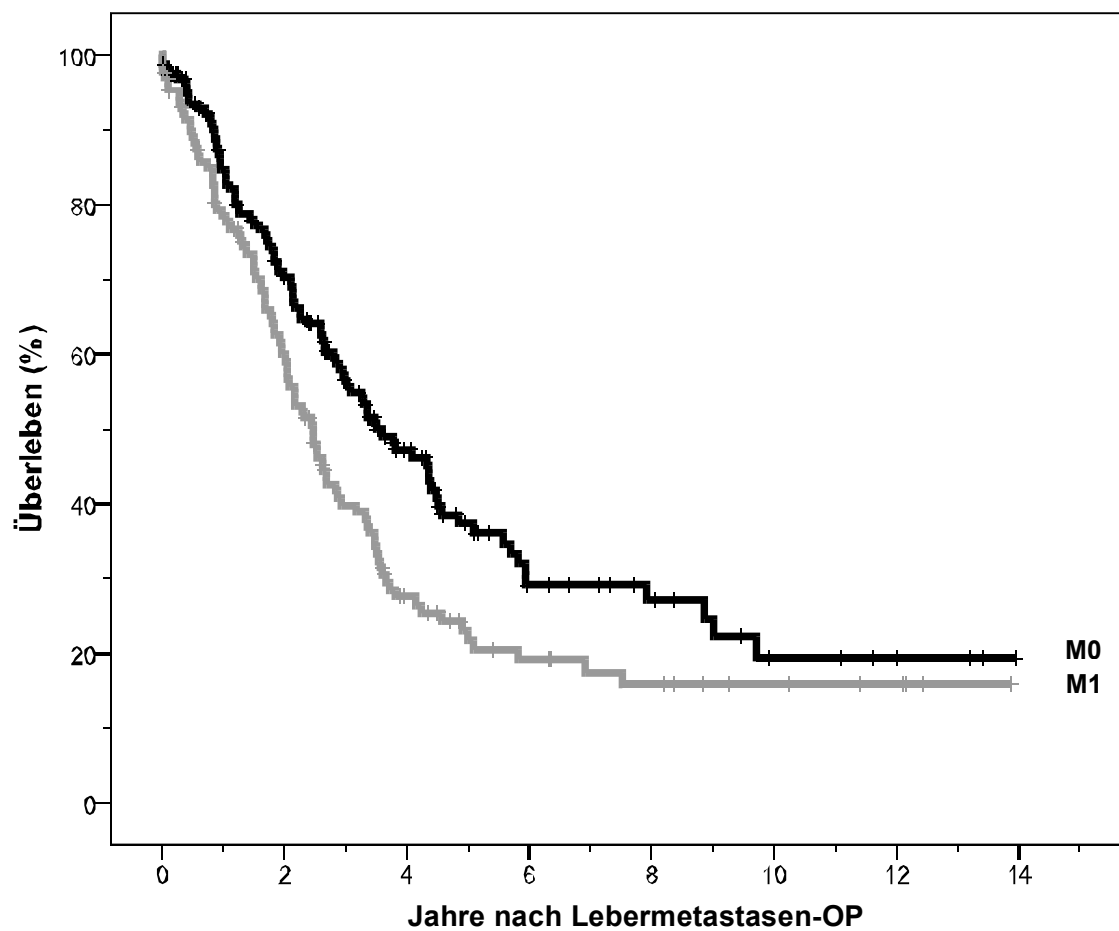


Abbildung 19 Einfluss des Vorliegens von Fernmetastasen zum Zeitpunkt der Primärtumor-OP auf das Überleben

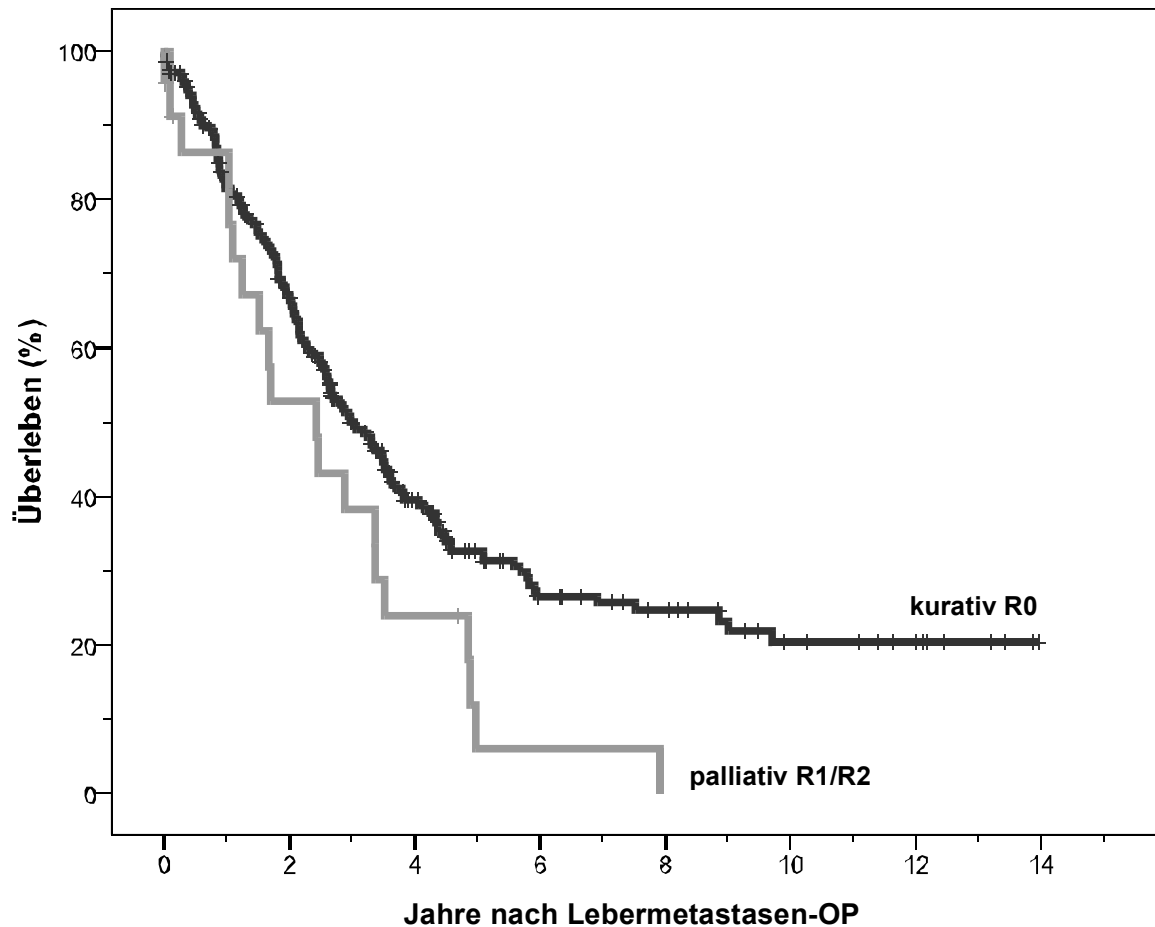


Abbildung 20 Einfluss der Operationsradikalität der Primärtumor-OP auf das Überleben

6.3 Einfluss der Lebermetastasencharakteristika auf das Überleben

6.3.1 Einfluss der Chronizität der Lebermetastasen

In 187 Fällen traten die Lebermetastasen des kolorektalen Karzinoms metachron auf. Diese Patientengruppe zeigte eine mediane Überlebenszeit von 41,6 Monate. Bei 97 Patienten wurden Lebermetastasen bereits zum Diagnosezeitpunkt des Primärtumors nachgewiesen, wobei die Überlebenszeit in diesen Fällen 27,3 Monate betrug. Die Überlebenszeit dieser beiden Patientengruppen war in der univariaten Analyse signifikant unterschiedlich ($p=0,0052$; Tabelle 16/Abbildung 21).

Auftreten der Metastasen	Häufigkeit n (%)	Medianes ÜL [Konfidenzintervall]	P
Synchron	97 (33,3%)	27,3 [22,1-32,5]	0,005
Metachron	187 (64,3%)	41,6 [30,9-52,2]	
Unklar	7 (2,4%)		

Tabelle 16 Metastasenentstehung im zeitlichen Bezug zur Primärtumor-OP

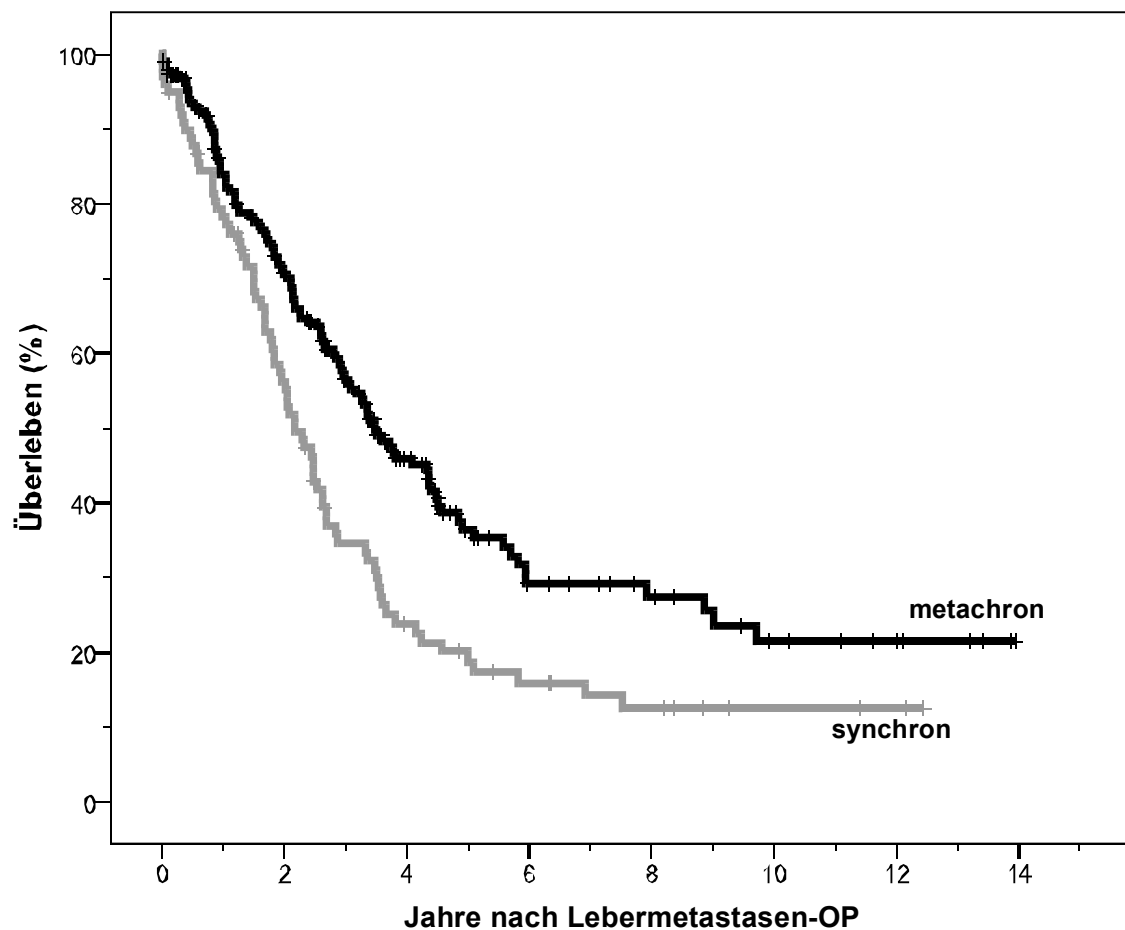


Abbildung 21 Einfluss der Chronizität der Lebermetastasierung auf das Überleben

6.3.2 Einfluss der Metastasenzahl

Bezüglich des Einflusses der Metastasenzahl auf das Langzeitüberleben wurden unterschiedliche cut-off-Werte innerhalb des Patientenkollektivs festgelegt.

Der größte Unterschied zwischen den resultierenden Gruppen konnte in der Aufteilung 1 bis 2 Metastasen gegenüber 3 oder mehr Metastasen herausgearbeitet werden.

Bei 225 Patienten wurden 1 bis 2 Lebermetastasen reseziert, in 66 Fällen wurden 3 oder mehr Lebermetastasen reseziert. Die mediane Überlebenszeit der ersten Gruppe betrug 40,3 Monate gegenüber 23,5 Monate bei Patienten denen 3 oder mehr Metastasen reseziert wurden ($p < 0,001$).

Bereits der kleinste cut-off-Wert bei der Metastasenzahl 1 vs. 2 oder mehr zeigte in der univariaten Analyse einen signifikanten Unterschied in der Überlebenszeit ($p = 0,002$). Eine Übersicht bieten Tabelle 17 und Abbildung 22:

Metastasenzahl	Häufigkeit n (%)	Medianes ÜL [Konfidenzintervall]	p
= 1	168 (57 %)	43,2 [33,2- 53,3]	0,002
> 1	119 (40,9 %)	29,5 [24,7- 34,2]	
1 oder 2	225 (77,3 %)	40,3 [33,5- 47,0]	<0,001
>= 3	66 (22,7 %)	23,5 [19,2- 27,7]	
1-3	251 (86,3 %)	39,1 [33,7- 44,5]	0,008
>= 4	40 (13,7 %)	24,9 [17,6- 32,1]	
1-4	266 (91,4 %)	39,1 [33,0- 45,1]	0,003
>= 5	25 (8,6 %)	18,0 [4,1 - 32,0]	
1-5	272 (93,5 %)	36,9 [30,9- 43,0]	0,001
>= 6	19 (6,5 %)	18,0 [4,3- 31,8]	
1-6	272 (93,5 %)	36,9 [30,9- 43,0]	0,001
Multipel	19 (6,5 %)	18,0 [4,3- 31,8]	

Tabelle 17 Einfluss der Metastasenzahl

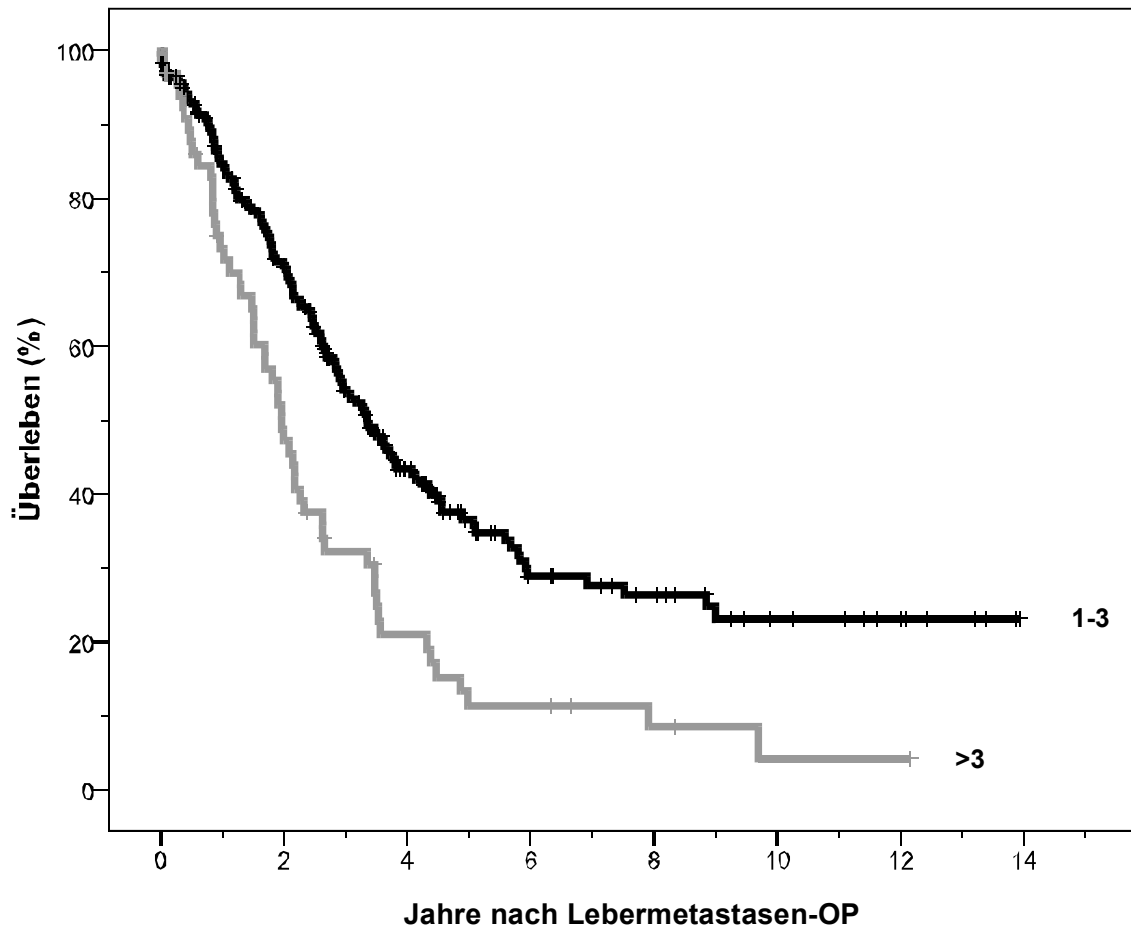


Abbildung 22 Einfluss der Metastasenzahl (1-3 vs. >3) auf das Überleben

6.3.3 Einfluss der Metastasengröße

Weder in der Aufteilung nach dem Median noch nach Bildung verschiedener Gruppen auf der Basis unterschiedlicher cut-off-Werte hatte die Größe der Metastasen gemessen am Durchmesser der größten Metastase einen signifikanten Einfluss auf das Langzeitüberleben nach Resektion von Lebermetastasen kolorektaler Karzinome. Eine Übersicht dieser Zusammenhänge zeigt Tabelle 18.

Interessanterweise zeigten Patienten deren Metastasendurchmesser kleiner als 1 cm betrug ein signifikant schlechteres Überleben als Patienten bei denen der Metastasendurchmesser mehr als 1 cm betrug. Erklärbar ist dies dadurch, dass kleine Metastasendurchmesser (<1 cm) oft mit einer multiplen Anzahl und

diffusen Verteilung der Metastasen in der Leber einhergingen und somit ein schlechteres Überleben aufwiesen (Tabelle 17).

Metastasendurchmesser	Häufigkeit n (%)	Medianes ÜL [Konfidenzintervall]	p
< 1cm	41 (14,1%)	25,7 [19,7-31,7]	0,030
>= 1cm	250 (85,9%)	36,9 [30,9-42,9]	
< 2cm	95 (32,6%)	34,1 [20,3-47,9]	0,342
>= 2cm	196 (67,3%)	35,2 [29,5-41,0]	
< 3cm	144 (49,5%)	39,7 [31,4-48,0]	0,817
>= 3cm	147 (50,5%)	32,3 [26,1-38,4]	
< 4cm	184 (63,2%)	40,3 [33,9-46,6]	0,182
>= 4cm	107 (36,8%)	31,4 [26,6-36,2]	
< 5cm	209 (71,8%)	38,1 [30,9-45,3]	0,654
>= 5cm	82 (28,2%)	31,9 [27,5-36,3]	

Tabelle 18 Einfluss der Metastasengröße

6.3.4 Einfluss der Verteilung der Metastasen in der Leber

62 Patienten wiesen bilaterale Lebermetastasen des kolorektalen Karzinoms auf und zeigten ein medianes Überleben von 26,1 Monaten. 229 Patienten mit dem Befall der Metastasen von nur einer Leberseite zeigten ein signifikant längeres Überleben von 39,6 Monaten. Der bilobuläre Metastasenbefall stellte sich in der univariaten Analyse der Ergebnisse als ungünstiger Überlebensfaktor heraus. (p= 0,047; Tabelle 19/Abbildung 23)

Lokalisation der Metastasen	Häufigkeit n (%)	Medianes ÜL [Konfidenzintervall]	P
unilateral	229 (78,7%)	39,6 [33,7-45,6]	0,047
bilateral	62 (21,3%)	26,1 [19,6-32,6]	

Tabelle 19 Einfluss der Verteilung der Metastasen in der Leber

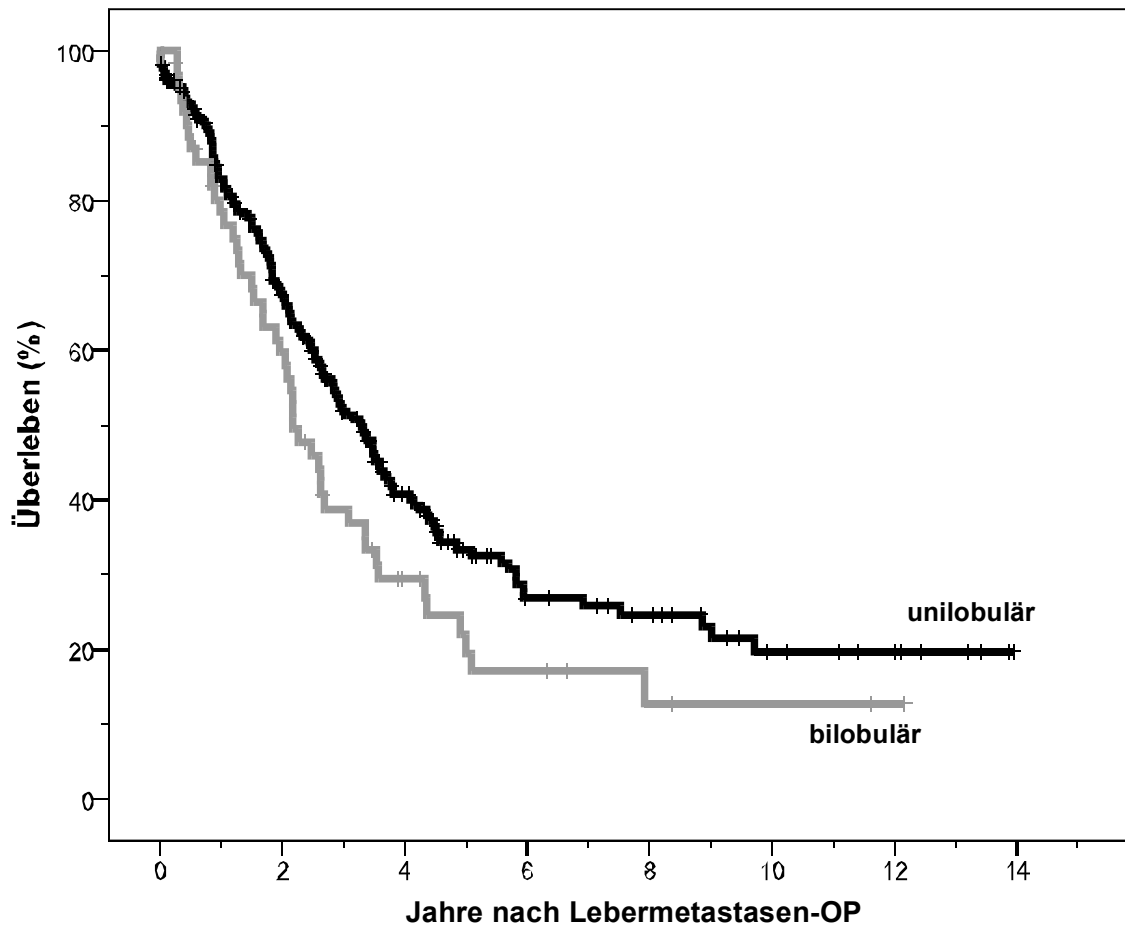


Abbildung 23 Einfluss der Verteilung der Metastasen auf das Überleben

6.3.5 Einfluss des tumorfreien Intervalls

Einen deutlichen Einfluss auf das Langzeitüberleben der Leberresektion kolorektaler Karzinome hat der Zeitpunkt des Auftretens der Metastasen. Wird das Intervall auf 12 Monate festgelegt, kristallisiert sich in der univariaten Analyse der größte Unterschied heraus. Die erste Gruppe, bestehend aus 141 Patienten wies eine Fernmetastasierung innerhalb der ersten 12 Monate nach Primärtumorresektion auf und überlebte im Median 27,1 Monate während 150 Patienten der zweiten Gruppe mit einem tumorfreien Intervall von 12 Monaten oder mehr im Median 45,3 Monate nach Lebermetastasenresektion überlebten ($p < 0,001$).

Eine Übersicht bietet Tabelle 20:

Tumorfrees Intervall	Häufigkeit n (%)	Medianes ÜL [Konfidenzintervall]	P
< 12,8 Monate	147 (50,5%)	29,2 [24,2- 43,1]	0,005
> 12,8 Monate	144 (49,5%)	42,1 [32,6- 51,7]	
< 12 Monate	141 (48,5%)	27,1 [22,5-31,7]	< 0,001
> 12 Monate	150 (51,5%)	45,3 [36,1-54,6]	
< 24 Monate	205 (70,4%)	31,0 [26,0-36,0]	0,053
> 24 Monate	86 (29,6%)	45,9 [34,0-57,7]	

Tabelle 20 Einfluss des tumorfreien Intervalls

6.4 Einfluss operationsspezifischer Parameter auf das Überleben

6.4.1 Einfluss der Radikalität der Metastasenresektion

Der Resektionsrand hat einen signifikanten Einfluss auf das Langzeitüberleben nach Lebermetastasenresektion bei kolorektalem Karzinom. Das mediane Überleben der 174 R0-resezierten betrug 49,8 Monate gegenüber 25,7 Monate der R1-resezierten (inkl. < 1mm). Patienten nach palliativer R2-Resektion überlebten im Median 20,3 Monate.

Die 174 kurativ resezierten Patienten zeigten eine 5-Jahresüberlebensrate von 42,8 %, wohingegen das 5-Jahresüberleben von 75 Patienten nach R1-Resektion 16,4 % und nach R2-Resektion 7,7 % für 42 Patienten betrug (Tabelle 21 / Abbildung 24).

Radikalität	Häufigkeit n (%)	Medianes ÜL [Konfidenzintervall]	P
R0	174 (59,8%)	49,8[40,8-58,8]	< 0,001
R1 und R2	117 (40,2%)	25,1[22,5-27,6]	

Tabelle 21 Einfluss der Radikalität der Metastasenresektion

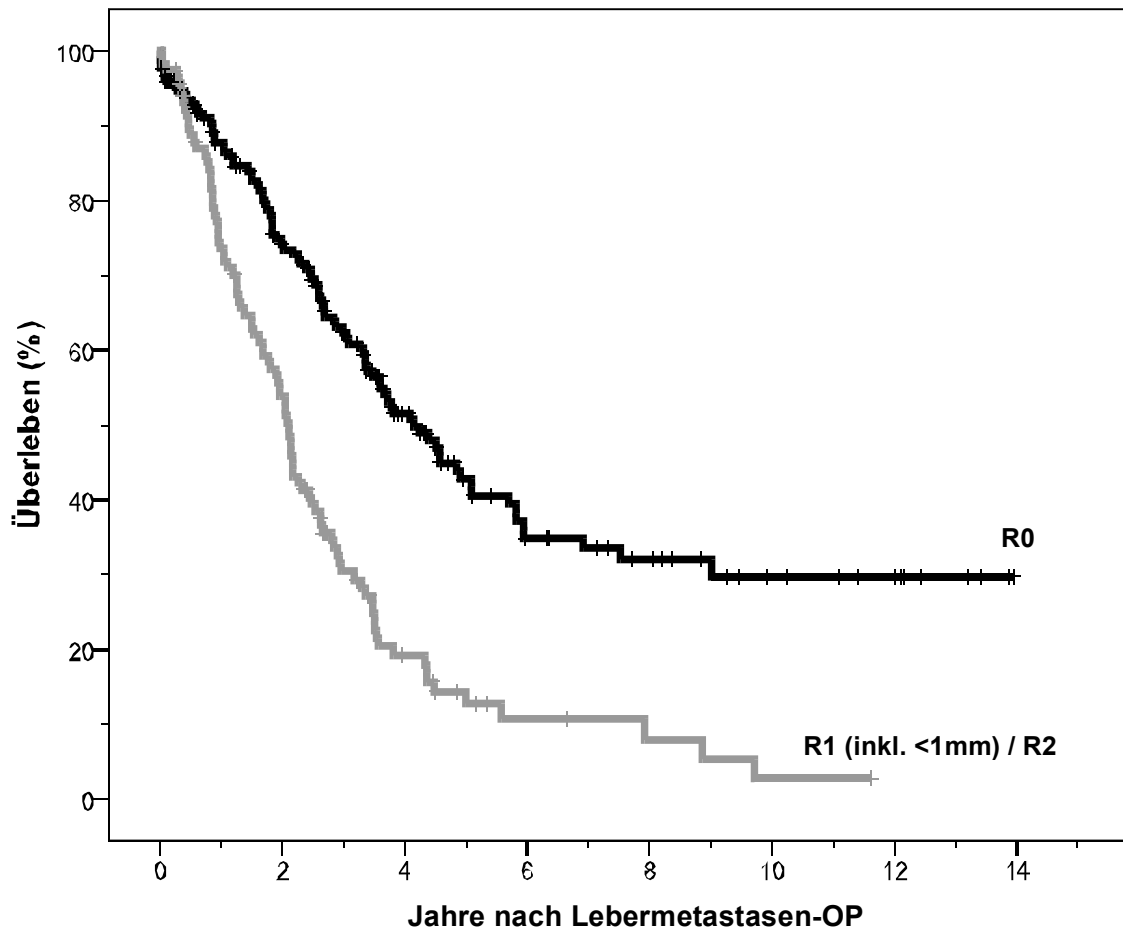


Abbildung 24 Einfluss der Radikalität der Metastasenresektion auf das Überleben

6.4.2 Einfluss des Operationsverfahrens (anatomisch vs. atypisch)

Innerhalb unseres Patientenkollektivs wurden 190 anatomische Leberresektionen nach kolorektalem Karzinom durchgeführt. Diese Patientengruppe zeigte eine mediane Überlebenszeit von 39,6 Monaten. 101 Patienten mit atypischer Leberresektion überlebten 29,5 Monate. Dieser Unterschied zeigte keine Signifikanz ($p=0,1250$; Tabelle 22).

6.4.3 Einfluss postoperativer Komplikationen

Bei 44 Patienten traten postoperativ Komplikationen auf, im Einzelnen waren dies in 11 Fällen ein Biliom, in 8 Fällen ein Pleuraerguss, in 8 Fällen ein Abszess, in einem Fall ein kardiales Herzversagen, in 7 Fällen eine Pneumonie, in 5 Fällen eine Blutung, in einem Fall ein Leberversagen, ein Multiorganversagen und in 2 Fällen eine Lungenembolie. Die Patientengruppe,

bei der Komplikationen postoperativ auftraten überlebten 25,9 Monate, wobei 8 Todesfälle innerhalb der ersten 30 Tage nach Leberresektion zu verzeichnen waren (30-Tage-Letalität).

247 Patienten ohne postoperative Komplikationen zeigten verglichen hierzu eine mediane Überlebenszeit von 36,4 Monaten. Dieser Unterschied zeigte keine Signifikanz ($p=0,316$; Tabelle 22).

6.4.4 Einfluss einer postoperativen Revision

In 10 Fällen war postoperativ eine Revision notwendig. Ursache hierfür war in 3 Fällen eine postoperative Abszessbildung im Bereich des Operationsgebietes, in 5 Fällen eine postoperative Blutung und in 2 Fällen ein perihepatisches Biliom. Die mediane Überlebenszeit betrug bei diesen Patienten 20,6 Monate. Verglichen mit einer medianen Überlebenszeit von 35,2 Monaten der restlichen 281 Patienten ohne Revision kristallisierte sich kein signifikanter Unterschied heraus ($p=0,716$; Tabelle 22).

6.4.5 Einfluss einer intraoperativen Lymphknotendisektion

Bei 104 Patienten wurde intraoperativ eine Lymphknotendisektion im Vena-Cava-Gebiet durchgeführt. Diese Patientengruppe überlebte 38,1 Monate während 187 Patienten ohne Lymphknotendisektion 34,1 Monate überlebten ($p=0,5623$; Tabelle 22).

Operationsspezifika	Häufigkeit n (%)	Medianes ÜL [Konfidenzintervall]	P
Atypisch vs. anatomisch	101	29,5 [21,7- 37,3]	0,1250
	190	39,6 [32,0- 47,2]	
perioperative Komplikationen			0,3161
Komplikationen	44	25,9 [20,0- 31,8]	
Keine Komplikationen	247	36,4 [30,0- 42,8]	
OP-Revision durchgeführt			0,7160
Revision	10	20,6 [0,0- 66,9]	
Keine Revision	281	35,2 [29,8-40,7]	
Lymphknotendisektion			0,5623
Lymphknotendisektion	104	38,1 [28,4- 47,8]	
Keine Lymphknotendisektion	187	34,1 [26,2- 42,0]	

Tabelle 22 Einfluss von Operationsspezifika auf das Überleben

6.5 Einfluss einer adjuvanten Therapie nach Metastasenresektion

6.5.1 Einfluss einer adjuvanten Chemotherapie

Während die mediane Überlebenszeit der 180 Patienten, die nach Lebermetastasenresektion keine adjuvante Chemotherapie erhielten bei 40,5 Monaten lag, überlebten 111 Patienten mit adjuvanter Chemotherapie 29,8 Monate ($p = 0,3775$; Tabelle 23).

Adjuvante Chemotherapie nach Metastasenresektion	Häufigkeit n(%)	Medianes Überleben [Konfidenzintervall]	p
Adjuvante Chemotherapie	111 (38,1%)	29,8 [22,0- 37,6]	0,3775
Keine adjuvante Chemotherapie	180 (61,9%)	40,5 [33,7- 47,3]	

Tabelle 23 Einfluss einer adjuvanten Chemotherapie auf das Überleben

6.5.2 Einfluss einer Zusatztherapie auf das Überleben

Fünf Patienten erhielten nach unvollständiger Metastasenresektion eine Zusatztherapie mit RFA oder einer Laserung. Während die mediane Überlebenszeit der Patienten mit Zusatztherapie 31,6 Monate betrug überlebten 286 Patienten ohne Zusatztherapie im Mittel 35,5 Monate ($p = 0,3629$; Tabelle 24).

Zusatztherapie nach Metastasenresektion	Häufigkeit n (%)	Medianes Überleben [Konfidenzintervall]	p
Zusatztherapie	5 (1,7%)	31,6 [22,8- 40,3]	0,3629
Keine Zusatztherapie	286 (98,3%)	35,5 [29,9- 41,2]	

Tabelle 24 Einfluss einer Zusatztherapie auf das Überleben

6.6 Multivariate Analyse der Einflussfaktoren auf das Überleben

Prognosefaktoren, die einen Einfluss auf das Langzeitüberleben nach Metastasenresektion in der univariaten Analyse hatten wurden nachfolgend in eine multivariate Analyse eingeschlossen. In einer logistischen Regression wurden die Faktoren untersucht, die in der univariaten Analyse ein Signifikanzniveau $p < 0,06$ aufwiesen. Als unabhängige Prädiktoren kristallisierten sich hier die Radikalität der Metastasenresektion, das

Patientenalter, das tumorfreie Intervall sowie der Lymphknotenstatus des Primärtumors heraus.

Tabelle 25 soll eine Übersicht über die statistische Analyse der einzelnen signifikanten Prognosefaktoren bieten:

Prognosefaktoren	Cut-off-Wert	Univariate Analyse log rank (p)	Multivariate Analyse Relatives Risiko	
			[KI]	p
Radikalität der Metastasen-OP	R0 oder R1/R2	<0,001	2.3[1.7-3.2]	<0.001
Patientenalter	<62J. oder >62J.	<0,058	1.4[1.1-1.9]	0.019
Tumorfreies Intervall	<12 Monate oder>12 Monate	<0,001	1.5[1.1-2.1]	0.009
Lymphknotenstatus Primärtumor	pN0 oder pN1	<0,011	1.4[1.0-2.0]	0.031
Vorliegen von Fernmetastasen	pM0 oder pM1	0,002	n.s.	
Metastasenzahl	Solitär oder multipel	0,002	n.s.	
Metastasengröße	<1cm oder >1cm	0,030	n.s.	
Lokalisation der Metastasen	Unilobulär oder bilobulär	0,047	n.s.	
Chronizität der Metastasen	Metachron oder synchron	0,005	n.s.	
Radikalität Primärtumor-OP	R0 oder R1/R2	0,0240	n.s.	

Tabelle 25 Multivariate Analyse von Einflussfaktoren auf das Überleben

7 Diskussion

Abhängig vom jeweiligen Stadium des kolorektalen Karzinoms entwickeln bis zu 50% der Betroffenen im Laufe der Erkrankung Lebermetastasen. Der Tumorprogress in der Leber stellt meist die Haupttodesursache bei diesen Patienten dar. Die chirurgische Resektion hepatischer Metastasen gilt derzeit als beste Therapieoption hinsichtlich der Überlebensprognose. Während die 5-Jahresüberlebensrate unbehandelt auf 4 bis 26% sinkt (Fortner u. a. 1984; Hagmüller u. a. 1995; Bosman 1995; Lorenz u. a. 1995; Balch & Urist 1984; Tellez u. a. 1998; Schweizer u. a. 1991; Mehta u. a. 1994) liegt die 5-Jahresüberlebensrate lebermetastasenresezierter Patienten zwischen 25 und 52% (Mehta u. a. 1994; Schweizer u. a. 1991; Hagmüller u. a. 1995).

Zwischen 31.01.1990 und 23.07.2002 wurden in der Chirurgischen Klinik, Klinikum der Universität München, Standort Großhadern, bei 291 Patienten Lebermetastasenresektionen kolorektaler Karzinome durchgeführt. In 174 Fällen (59,8%) konnte eine kurative R0-Resektion erreicht werden. Das mediane Gesamtüberleben dieser Patientengruppe betrug 49,8 Monate nach Lebermetastasenresektion. Die 5-Jahresüberlebensrate der R0-resezierten Patienten von 42,8% in dieser Arbeit deckt sich gut mit den Ergebnissen in der Literatur (Fong 1999, Elias u.a 1998, Gayowski 1994, Hughes 1988).

7.1 Einflussfaktoren auf die Überlebenszeit

Die mittels Uni- und Multivarianzanalysen berechneten Ergebnisse für die einzelnen Einflussfaktoren auf die Überlebenszeit nach Leberresektion kolorektaler Karzinome werden in diesem Kapitel mit den Ergebnissen der Literatur der letzten Jahre verglichen und diskutiert.

7.1.1 Alter

Das Alter der Patienten zeigt im eigenen Patientengut im Gegensatz zu zahlreichen anderen Untersuchungen in der Literatur einen signifikanten Unterschied bezogen auf das Langzeitüberleben. Zur Auswertung wurden die Patienten in zwei Gruppen aufgeteilt, wobei die Altersgrenze bei 62 Jahren

gezogen wurde. Die mediane Überlebenszeit der unter 62 Jährigen lag bei 42,1 Monaten, verglichen mit einer medianen Überlebenszeit von 31 Monaten der über 62 Jährigen. Eine Prognoseverschlechterung mit steigendem Lebensalter entspricht vorbeschriebenen Ergebnissen (Nordlinger u. a. 1996; Gayowski u. a. 1994).

7.1.2 Geschlecht

Das Geschlecht der Patienten hat in der vorliegenden Arbeit keinen signifikanten Einfluss auf das Langzeitüberleben nach Leberresektion von Metastasen kolorektaler Karzinome. Die 105 weiblichen Patienten wiesen eine mediane Überlebenszeit von 42,1 Monaten auf. Die 186 männlichen Patienten überlebten 32,3 Monate. Dieses Ergebnis deckt sich gut mit den Ergebnissen der internationalen Literatur (Henne-Bruns u. a. 1993; Nuzzo u. a. 1997; Scheele u. a. 1996; Scheele u. a. 1995; Scheele u. a. 1990; Shirabe u. a. 1997; Iwatsuki u. a. 1999). Es finden sich nur wenige Arbeiten, die den prognostischen Einfluss des Geschlechts auf die Überlebenswahrscheinlichkeit sichern konnten, vorbeschrieben ist ein Prognosevorteil für Frauen (Doci u. a. 1991; Seifert & Junginger 1996).

7.1.3 Lokalisation des Primärtumors

Im untersuchten Patientenkollektiv fanden sich in 180 Fällen Lebermetastasen eines Kolonkarzinoms und in 111 Fällen Lebermetastasen eines Rektumkarzinoms. Nach Leberresektion ergab sich eine mediane Überlebenszeit von 36,9 Monaten nach Resektion von Kolonkarzinommetastasen und von 33,6 Monaten nach Rektumkarzinommetastasen. Der Unterschied zeigte sich statistisch nicht signifikant und das Ergebnis ist gut vergleichbar mit den Ergebnissen anderer Autoren (Nordlinger u. a. 1996; Gayowski u. a. 1994; Shirabe u. a. 1997; Iwatsuki u. a. 1999; Seifert & Junginger 1996).

Im Gegensatz hierzu ergaben die Untersuchungen von Scheele et al. und Seifert et al. einen signifikanten Einfluss der Primärtumorlokalisation (Seifert & Junginger 1996; Scheele u. a. 1995).

Scheele et al. wies einen signifikanten Einfluss der Tumorlokalisation auf ($p=0,04$). Rektumkarzinome erwiesen sich in seiner Untersuchung als prognostisch ungünstiger (Scheele u. a. 1995) möglicherweise wegen häufiger auftretenden Lungenmetastasen zusätzlich zu den Lebermetastasen.

7.1.4 TNM- Stadium des Primärtumors

Bezüglich der Ausdehnung (T- Klassifikation) des Primärtumors konnte innerhalb unserer Patientengruppe kein signifikanter Unterschied bezogen auf das Langzeitüberleben nach Leberresektion gefunden werden. Die mediane Überlebenszeit nach Lebermetastasenresektion eines T1/T2 gewichteten kolorektalen Karzinoms betrug 34,7 Monate und die der T3/T4 klassifizierten Karzinome 36,4 Monate. Auch in der Literatur sind vergleichbare Ergebnisse beschrieben worden (Minagawa u. a. 2000; Doci u. a. 1991; Fong u. a. 1999; Gayowski u. a. 1994). Andere Autoren hingegen konnten einen signifikanten Einfluss der T- Klassifikation des Primärtumors feststellen (Nordlinger u. a. 1996; Adson u. a. 1984). Nordlinger et al. stellte in seinem Patientengut eine signifikant schlechtere Prognose für Patienten im Primärtumorstadium T4 fest ($p<0,01$) (Nordlinger u. a. 1996).

Dem Lymphknotenstatus des Primärtumors konnte im eigenen Patientenkollektiv eine prognostische Bedeutung nachgewiesen werden. 103 Patienten mit negativem Lymphknotenstatus überlebten im Median 45,3 Monate während 179 Patienten mit positiven Lymphknotenstatus eine mediane Überlebenszeit von 31 Monaten aufwiesen. Entsprechend diesem Ergebnis wurden in zahlreichen Veröffentlichungen der Lymphknotenstatus des Primärtumors als statistisch signifikant unabhängiger Faktor genannt (Nordlinger u. a. 1996; Scheele u. a. 1996; Iwatsuki u. a. 1999; Doci u. a. 1991; Hohenberger u. a. 1988).

7.1.5 Zeitintervall bis zum Auftreten der Lebermetastasen

Von nahezu allen Autoren in der Literatur wird übereinstimmend ein wichtiger prognostischer Faktor im Zeitpunkt des Auftretens der Lebermetastasen gesehen, hierbei wird jeweils unterschieden zwischen M1-Tumoren, also synchron mit dem Primärtumor aufgetretene Lebermetastasen und der Länge des tumorfreien Intervalls.

In der eigenen Untersuchung fanden sich zum Diagnosezeitpunkt des Primärtumors insgesamt 118 Patienten im Stadium pM1, davon 97 Patienten mit synchron aufgetretenen Lebermetastasen. 21 Patienten mit synchron aufgetretenen Lungenmetastasen wurden bei der Berechnung des Tumorfreien Intervalls mitberücksichtigt.

Die Zeitintervalle bezüglich des zu vergleichenden tumorfreien Intervalls wurden von den Autoren unterschiedlich angegeben. Wir legten das Zeitintervall innerhalb unseres Patientenkollektivs auf 12 Monate fest. Betrug die Zeit bis zum Auftreten der Fernmetastasen nach Primärtumordiagnose mehr als 12 Monate, so war die Überlebenswahrscheinlichkeit des Patienten signifikant erhöht. Demgegenüber wies das synchrone Auftreten von Fernmetastasen mit dem Primärtumor oder innerhalb der ersten 12 Monate nach Primärtumordiagnose eine schlechtere Prognose für die Patienten nach Leberresektion auf. Auch Fong et al. fand in seiner Studie mit großer Patientenzahl einen statistisch hochsignifikanten Einfluss des Zeitintervalls des Auftretens der Lebermetastasen auf das Langzeitergebnis der Leberresektion zu Ungunsten derjenigen Patienten, bei denen die Lebermetastasen innerhalb von 12 Monaten auftraten (Fong u. a. 1999). Andere Autoren wählten ein anderes Zeitintervall, kamen allerdings zu einem gleichen Ergebnis (Nordlinger u. a. 1996; Shirabe u. a. 1997; Iwatsuki u. a. 1999).

Erstaunlicherweise konnten im Vergleich hierzu einige Untersuchungen keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Langzeitergebnissen der Leberresektion von Lebermetastasen kolorektaler Karzinome in Abhängigkeit vom zeitlichen Auftreten der Lebermetastasierung finden (Cady u. a. 1998; Taylor u. a. 1997; Wang u. a. 1996; Bakalakos u. a. 1998).

7.1.6 Größe der Lebermetastasen

Der Einfluss der Größe der Lebermetastasen auf das Langzeitüberleben bei kolorektalem Karzinom wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Innerhalb unseres Patientenguts konnte ein signifikanter Unterschied bei einem cut-off-Wert von 1cm Metastasendurchmesser festgestellt werden. Patienten mit einer Metastasengröße größer 1cm wiesen hierbei ein signifikant besseres Überleben in der univariaten Analyse auf ($p=0,03$). Nordlinger et al. stellte in seiner Studie

mit einer Patientenzahl von 1568 eine signifikant schlechtere Überlebenszeit von Patienten mit Metastasen größer als 5 cm fest (Nordlinger u. a. 1996). Über eine Prognoseverschlechterung bei zunehmender Metastasengröße berichteten ebenso andere Autoren (Hughes 1988; Henne-Bruns u. a. 1995; Ringe u. a. 1990; Scheele u. a. 1995; Fong u. a. 1999; Doci u. a. 1991; Hohenberger u. a. 1988).

Im Gegensatz hierzu konnte Jaeck 1997 neben zahlreichen anderen Autoren in seiner großen Multicenterstudie keinen Einfluss der Lebermetastasengröße auf das Langzeitergebnis nach Lebermetastasenresektion zeigen (Jaeck u. a. 1997; Cady u. a. 1998; Elias u. a. 1998; Wang u. a. 1996; Taylor u. a. 1997).

7.1.7 Anzahl der Lebermetastasen

Inwieweit die Anzahl der Lebermetastasen Einfluss auf das Langzeitergebnis der Leberresektion von Metastasen kolorektaler Karzinome hat wird in der Literatur unterschiedlich diskutiert. Insbesondere ist nicht abschließend geklärt, bei welcher Metastasenzahl der Cut-off für eine signifikant schlechtere Prognose liegt. In der eigenen Untersuchung konnte bereits für das Vorhandensein von mehr als einer Metastase ein signifikant negativer Prädiktor für die Überlebenswahrscheinlichkeit nachgewiesen werden. Vergleichbar gaben Nordlinger et al. und Fong et al. bei großen Patientenzahlen einen statistisch signifikant negativen Einfluss der Zahl von Lebermetastasen kolorektaler Karzinome an (Nordlinger u. a. 1996; Fong u. a. 1999). Die Ergebnisse von Fong et al. zeigten vergleichbar mit unseren Ergebnissen, dass bereits das Vorliegen einer Lebermetastase einen unabhängigen Prediktor für das Auftreten eines intrahepatischen Rezidivs darstellt. Auch andere Autoren beschrieben multiple kolorektale Lebermetastasen als einen prognostisch ungünstigen Faktor (Gayowski u. a. 1994; Iwatsuki u. a. 1999; Minagawa u. a. 2000; Cady u. a. 1998; Taylor u. a. 1997; Hughes 1988).

Demgegenüber stehen die Studien von Jaeck, der neben anderen Autoren in seiner großen Multicenterstudie mit 1818 Patienten keinen statistisch signifikanten Einfluss der Anzahl von Lebermetastasen kolorektaler Karzinome auf das Langzeitergebnis der Lebermetastasenresektion zeigen konnte, ebenso Seifert et al. und Scheele et al. (Scheele u. a. 1996; Doci u. a. 1991; Seifert &

Junginger 1996; Bakalakos u. a. 1998; Jamison u. a. 1997; Rees u. a. 1997; Elias u. a. 1998; Mutsaerts u. a. 2005).

7.1.8 Verteilung der Lebermetastasen

Hinsichtlich der Lokalisation der Lebermetastasen (unilobulär vs. bilobulär) ergab die statistische Auswertung innerhalb unserer Patientengruppe einen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit. Auch andere Studien zeigten einen signifikanten Einfluss der Metastasenverteilung in der Leber auf das Langzeitergebnis der Leberresektion (Shirabe u. a. 1997; Iwatsuki u. a. 1999; Wang u. a. 1996; Bakalakos u. a. 1998). Jaeck et al und Nordlinger kamen allerdings in ihren großen Multicenterstudien zu einem anderen Ergebnis. Sie konnten keinen Unterschied bezogen auf das Langzeitüberleben bei unilobulär vs. bilobulären Metastasen herausarbeiten (Jaeck u. a. 1997; Nordlinger u. a. 1996).

7.1.9 Ausmaß der Resektion

Das Ausmaß der Leberresektion richtet sich nach der Größe, der Anzahl und der Lage der Lebermetastasen sowie nach der funktionellen Reserve des (Rest-) Leberparenchyms und der Forderung tumorfreier Resektionsränder.

Vor dem Hintergrund einer zunehmenden Morbidität und Mortalität mit der Anzahl der resezierten Segmente sollten parenchymsparende anatomische oder nicht-anatomische Resektionen zum Einsatz kommen (Fong u. a. 1999; Jarnagin u. a. 2002). Auch hinsichtlich der zunehmenden Anzahl wiederholter Leberresektionen bei Rezidivmetastasen erscheint dieses Vorgehen sinnvoll (Adam u. a. 2003). Fong et al. bestätigte diese Annahme mit einem signifikant verbessertem 5-Jahres-Überleben von 39% nach Resektion von weniger als einem Leberlappen, während nach Hemihepatektomien und erweiterten Resektionen die Rate bei 33% lag ($p < 0,003$) (Fong u. a. 1999).

Innerhalb unseres Kollektivs untersuchten wir, ob es einen prognostisch unterschiedlichen Einfluss einer anatomischen gegenüber einer atypischen Resektion gab. Das Überleben der beiden Patientenkollektive unterschied sich hinsichtlich des Langzeitüberlebens nach Metastasenresektion nicht.

7.1.10 Sicherheitsabstand der Metastase zum gesunden Gewebe

Dem Resektionsrand wird zurecht eine große Bedeutung als Einflussgröße auf das Langzeitergebnis nach Resektion von Lebermetastasen kolorektaler Karzinome beigemessen. Vergleichbar mit anderen Untersuchungen war innerhalb unseres Patientenkollektivs die Überlebenswahrscheinlichkeit nach kurativer R-0-Lebermetastasenresektion signifikant höher als bei Patienten nach R1- bzw. R2-Resektion (Fong u. a. 1999; Elias u. a. 1998; Bakalakos u. a. 1998; Fong u. a. 1997; Choti u. a. 2002). Andere Autoren zeigten ein signifikant schlechteres Überleben von Patienten mit einem Resektionsrand $< 1\text{cm}$ (Shirabe u. a. 1997; Iwatsuki u. a. 1999; Jaeck u. a. 1997; Cady u. a. 1998).

7.1.11 Präoperative Tumormarker

Keiner der untersuchten präoperativen Tumormarker (CEA, CA 19-9, AFP) zeigte in unserer Patientengruppe einen Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit nach Leberresektion bei Metastasen kolorektaler Karzinome. Patienten mit präoperativ erhöhtem CEA zeigten unerwarteterweise ein scheinbar besseres Langzeitüberleben. Viele andere Autoren konnten dem präoperativen CEA-Wert der Patienten keine prognostische Bedeutung bezüglich des Langzeitüberlebens nach Lebermetastasenresektion beimessen (Shirabe u. a. 1997; Doci u. a. 1991; Jaeck u. a. 1997; Wang u. a. 1996; Choti u. a. 2002). Scheele et. al. zeigte in der univariaten Analyse ein reduziertes Überleben für Patienten mit präoperativ erhöhtem CEA-Spiegel, dieses Ergebnis zeigte jedoch keine Signifikanz in der multivariaten Analyse (Scheele u. a. 1996).

In einigen wenigen Untersuchungen stellte sich der präoperative CEA-Wert als prognostisch ungünstiger Faktor nach Lebermetastasenresektion heraus (Nordlinger u. a. 1996; Cady u. a. 1998).

7.2 Adjuvante Chemotherapie

Die Gruppe der Patienten, die nach Lebermetastasenresektion eine adjuvante Chemotherapie erhielt, zeigte in unserem Patientengut kein signifikant verlängertes Überleben.

Nach kurativer Lebermetastasenresektion stellt sich die Datenlage zum Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie uneinheitlich dar. Eine retrospektive Analyse von Registerdaten zweier Referenzzentren (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center und Royal Infirmary of Edinburgh) von 792 Patienten in einem Zeitraum von 1991 bis 1998 stellte einen Vorteil für eine 5-FU-basierte adjuvante Chemotherapie im Vergleich zur alleinigen Operation hinsichtlich des Gesamtüberlebens fest ($n = 274$ vs. 518 , Medianes ÜL 47 vs. 36 Monate, 5-Jahres-Langzeit-ÜL 37 vs. 31% $p = 0,007$) (Parks u. a. 2007). Vor dem Hintergrund dieser Daten und einer Studie der EORTC, die den Stellenwert einer perioperativen Chemotherapie bei primär als R0-resektabel eingestuften Lebermetastasen untersuchte und deren Ergebnisse den Vorteil einer adjuvanten Chemotherapie vs. alleiniger Operation unterstützt, wird in den Leitlinien des US amerikanischen National Comprehensive Cancer Network und in den nationalen Leitlinien aus Australien eine adjuvante Chemotherapie mit Hinweis auf eine limitierte Datenlage nach R0-Resektion empfohlen (Nordlinger u. a. 2008; Schmiegel u. a. 2008). Das Konzept der perioperativen Chemotherapie primär resektabler Lebermetastasen wird in derzeit laufenden Studien mit Chemotherapieregimen unterschiedlicher Intensität weiter untersucht.

Anders ist die Datenlage bei primär irresektablen Lebermetastasen bezüglich chemotherapeutischer Maßnahmen. Anfang der 90er-Jahre konnte in zwei prospektiv randomisierten Studien mit insgesamt 223 Patienten ein Überlebensvorteil einer systemischen Chemotherapie gegenüber best supportive care (BSC) nachgewiesen werden. So zeigte ein prospektiv randomisierter Vergleich von best supportive care mit einer Chemotherapie mit Bolus 5-FU/FS und Cisplatin bei 40 Patienten ein medianes Gesamtüberleben von 5 Monaten gegenüber 11 Monaten bei Erhalt einer Chemotherapie ($p = 0,006$) (Scheithauer u. a. 1993). In den Arbeiten der NGTACG lag das mediane Gesamtüberleben bei 14 versus 9 Monaten in der Kontrollgruppe ($p = 0,13$) (Glimelius u. a. 1992). Wichtig ist die regelmäßige Evaluation einer möglichen sekundären Resektabilität nach Chemotherapie. Eine retrospektive Analyse von Giacchetti und Bismuth zeigte ein 5-Jahres-Gesamtüberleben von ca. 50% nach neoadjuvanter Chemotherapie und anschließender Resektion,

vergleichbar den Langzeitergebnissen nach primärer Resektion von Lebermetastasen (Giacchetti u. a. 1999).

7.3 Ausblick

Trotz aller Fortschritte der Chemotherapie und zahlreicher neu entwickelter lokaldestruierender Verfahren stellt die operative Resektion von Lebermetastasen kolorektaler Karzinome bislang das einzige kurative Behandlungsverfahren dar. Die rasante Entwicklung der Leberchirurgie und das verbesserte perioperative Management führen zu beachtlichen Überlebensraten und erlauben heute auch erweiterte Leberresektionen mit einem Parenchymverlust von über 70% und einer perioperativen Letalität von weniger als 5%.

Randomisierte Studien, die anhand des Langzeitverlaufs die Wirksamkeit alternativer Behandlungsverfahren im Vergleich zur Resektion belegen fehlen und können somit derzeit nicht als Ersatz für eine Leberresektion gelten. Alternative lokaldestruierende Verfahren zur Beseitigung von Lebermetastasen bleiben somit der Therapie nicht resektabler Lebermetastasen oder der Therapieergänzung vorbehalten und waren nicht Gegenstand dieser Arbeit.

8 Zusammenfassung

Über einen Zeitraum von 12 Jahren zwischen dem 31.01.1990 und dem 23.07.2002 wurden die Ergebnisse der Resektion von Lebermetastasen kolorektaler Karzinome der Chirurgischen Klinik, Klinikum der Universität München, Standort Großhadern, analysiert und im Vergleich mit der Literatur in dieser Arbeit diskutiert. In der Auswertung wurden patienten-, metastasen- und primärtumorspezifische Parameter berücksichtigt und insbesondere der Einfluss prädiktiver Faktoren auf das Langzeitüberleben nach Metastasenresektion untersucht.

Lebermetastasen bei Kolon- und Rektumkarzinomen sind ein häufiges Krankheitsbild und bestimmen ganz wesentlich die Prognose der Patienten. Durch immer bessere Kenntnisse über Leberfunktion und -anatomie, stetige Verbesserung von Bildgebungsverfahren und nicht zuletzt durch die Fortschritte chirurgischer und anästhesiologischer Maßnahmen, kam es in den letzten Jahren zu einem Rückgang der perioperativen Mortalität und Morbidität. Die rasante Entwicklung der Leberchirurgie in den letzten 20 Jahren erlaubt heute auch erweiterte Resektionen mit einem Parenchymverlust von über 70% mit einer perioperativen Letalität von weniger als 5%. Um diese Ergebnisse weiter zu verbessern, müssen Risikofaktoren bei den Patientenkollektiven identifiziert werden, welche mit einer schlechten Prognose einhergehen.

Retrospektiv wurden Prognosefaktoren für das Überleben bei insgesamt 291 Patienten mit synchron oder metachron aufgetretenen Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms analysiert, die sich einer Lebermetastasenresektion unterzogen. Die Mortalitätsrate lag in unserer Studie bei 2,7%. Die 5-Jahresüberlebensrate betrug 30,2 %, während sie bei den R0-resezierten bei 42,8 %, bei den R1-resezierten bei 16,4 % und bei den R2-resezierten bei 7,7 % lag.

In der univariaten Analyse zeigten sich der tumorfreie Resektionsrand sowohl bei Primärtumor- als auch bei Lebermetastasen-OP, das Alter, das tumorfreie Intervall, der Nodalstatus des Primärtumors, Anzahl, Größe und Lokalisation

der Lebermetastasen als signifikante Einflussfaktoren in Bezug auf das Langzeitüberleben.

In der bivariaten Analyse kristallisierten sich der tumorfreie Resektionsrand, das Alter (Alter <62 Jahre), das tumorfreie Intervall (TFI >12 Jahre) und der negative Nodalstatus des Primärtumors als positiv signifikante Einflussfaktoren für das Langzeitüberleben der Patienten heraus.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass insbesondere tumorfreie Resektionsränder entscheidend für ein günstiges Langzeitüberleben sind. Allerdings sind hierbei parenchymsparende Operationsverfahren vorzuziehen, solange eine kurative Resektion erzielt werden kann. Obwohl die alleinige Resektion der Lebermetastasen bereits zu guten Überlebenszeiten führt, müssen Patientenkollektive identifiziert werden, die ein höheres Risiko für das Auftreten eines Tumorrezidivs haben. In weiteren Studien muss die Rolle der adjuvanten Chemotherapie für das Überleben von Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren evaluiert werden. Durch einen multimodalen Therapieansatz, einschließlich (neo-) adjuvanter Chemotherapie können die Ergebnisse in Zukunft vermutlich verbessert werden.

Literaturverzeichnis

- Adam u. a., 2003. Liver resection for colorectal metastases: the third hepatectomy. *Annals of Surgery*, 238(6), 871-883; discussion 883-884.
- Adson u. a., 1984. Resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *Archives of Surgery (Chicago, Ill.: 1960)*, 119(6), 647-651.
- Bakalakos u. a., 1998. Determinants of survival following hepatic resection for metastatic colorectal cancer. *World Journal of Surgery*, 22(4), 399-404; discussion 404-405.
- Balch & Urist, M.M., 1984. [Intra-arterial chemotherapy using an implantable infusion pump in liver metastases of colorectal tumors and hepatomas]. *Der Chirurg; Zeitschrift Für Alle Gebiete Der Operativen Medizin*, 55(8), 485-493.
- Bengmark & Hafström, 1969. The natural history of primary and secondary malignant tumors of the liver. I. The prognosis for patients with hepatic metastases from colonic and rectal carcinoma by laparotomy. *Cancer*, 23(1), 198-202.
- Bosman, 1995. Prognostic value of pathological characteristics of colorectal cancer. *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)*, 31A(7-8), 1216-1221.
- Cady u. a., 1998. Surgical margin in hepatic resection for colorectal metastasis: a critical and improvable determinant of outcome. *Annals of Surgery*, 227(4), 566-571.
- Cady & McDermott, 1985. Major hepatic resection for metachronous metastases from colon cancer. *Annals of Surgery*, 201(2), 204-209.
- Chang u. a., 1987. A prospective randomized trial of regional versus systemic continuous 5-fluorodeoxyuridine chemotherapy in the treatment of colorectal liver metastases. *Annals of Surgery*, 206(6), 685-693.
- Choti u. a., 2002. Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Annals of Surgery*, 235(6), 759-766.
- Correa & Haenszel, W., 1978. The epidemiology of large-bowel cancer. *Advances in Cancer Research*, 26, 1-141.
- Cunningham u. a., 1998. Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet*, 352(9138), 1413-1418.
- Doci u. a., 1991. One hundred patients with hepatic metastases from colorectal cancer treated by resection: analysis of prognostic determinants. *The British Journal of Surgery*, 78(7), 797-801.

- Doll & Peto, 1981. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *Journal of the National Cancer Institute*, 66(6), 1191-1308.
- Easson u. a., 1996. Calcification in colorectal hepatic metastases correlates with longer survival. *Journal of Surgical Oncology*, 63(4), 221-225.
- Eickhoff u. a., 2003. [Colorectal cancer in Germany. Means for prevention and early detection: implications for laity and physicians]. *Der Internist*, 44(3), 278, 281-286.
- Eickhoff & Riemann, J.F., 2000. [Colon carcinoma: early detection and endoscopic prevention]. *Der Internist*, 41(9), 860-867.
- Elias u. a., 1998. Resection of liver metastases from colorectal cancer: the real impact of the surgical margin. *European Journal of Surgical Oncology: The Journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*, 24(3), 174-179.
- Fong u. a., 1997. Liver resection for colorectal metastases. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 15(3), 938-946.
- Fong u. a., 1999. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Annals of Surgery*, 230(3), 309-318; discussion 318-321.
- Fortner u. a., 1984. Multivariate analysis of a personal series of 247 patients with liver metastases from colorectal cancer. II. Treatment by intrahepatic chemotherapy. *Annals of Surgery*, 199(3), 317-324.
- Gayowski u. a., 1994. Experience in hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of clinical and pathologic risk factors. *Surgery*, 116(4), 703-710; discussion 710-711.
- Giacchetti u. a., 1999. Long-term survival of patients with unresectable colorectal cancer liver metastases following infusional chemotherapy with 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and surgery. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*, 10(6), 663-669.
- Glimelius, Pahlman, L. & Graf, W., 1992. Expectancy or primary chemotherapy in patients with advanced asymptomatic colorectal cancer: a randomized trial. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 10(6), 904-911.
- Grundmann u. a., 2008. [Diagnosis and treatment of colorectal liver metastases - workflow]. *Zentralblatt Für Chirurgie*, 133(3), 267-284.
- Hagmüller u. a., 1995. [Adjuvant therapy of liver metastases: active specific immunotherapy]. *Zentralblatt Für Chirurgie*, 120(10), 780-785.

- Henne-Bruns, Vogel, I. & Kremer, B., 1995. [Results of liver resection in 113 patients with metastases of colorectal carcinomas]. *Zentralblatt Für Chirurgie*, 120(2), 84-89.
- Henne-Bruns u. a., 1993. [Resection of liver metastases of colorectal cancers. Results and prognostic factors]. *Der Chirurg; Zeitschrift Für Alle Gebiete Der Operativen Medizin*, 64(4), 283-287; discussion 288-289.
- Herfarth, Heuschen, G. & Heuschen, U.A., 1998. [Malignant transformation in ulcerative colitis and surgical implications]. *Der Chirurg; Zeitschrift Für Alle Gebiete Der Operativen Medizin*, 69(10), 1020-1027.
- Herold, 2009. *Innere Medizin*. S. 462-467.
- Hiddemann, W., Huber, H. & Bartram, C.R., 2004. *Die Onkologie: 2 Bde*. 1. Aufl., Springer, Berlin.
- Hohenberger u. a., 1988. [Liver resection in patients with metastases of colorectal cancers. Results and prognostic factors]. *Der Chirurg; Zeitschrift Für Alle Gebiete Der Operativen Medizin*, 59(6), 410-417.
- Hughes, 1988. Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases: a multi-institutional study of indications for resection. Registry of Hepatic Metastases. *Surgery*, 103(3), 278-288.
- Hughes u. a., 1986. Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases: a multi-institutional study of patterns of recurrence. *Surgery*, 100(2), 278-284.
- Iwatsuki u. a., 1999. Hepatic resection for metastatic colorectal adenocarcinoma: a proposal of a prognostic scoring system. *Journal of the American College of Surgeons*, 189(3), 291-299.
- Jaeck u. a., 1997. Long-term survival following resection of colorectal hepatic metastases. Association Française de Chirurgie. *The British Journal of Surgery*, 84(7), 977-980.
- Jaffe u. a., 1968. Factors influencing survival in patients with untreated hepatic metastases. *Surgery, Gynecology & Obstetrics*, 127(1), 1-11.
- Jamison u. a., 1997. Hepatic resection for metastatic colorectal cancer results in cure for some patients. *Archives of Surgery (Chicago, Ill.: 1960)*, 132(5), 505-510; discussion 511.
- Jarnagin u. a., 2002. Improvement in perioperative outcome after hepatic resection: analysis of 1,803 consecutive cases over the past decade. *Annals of Surgery*, 236(4), 397-406; discussion 406-407.
- Kasper u. a., 2005. [Liver metastases: incidence and histogenesis]. *Zeitschrift Für Gastroenterologie*, 43(10), 1149-1157.

- Kavolius, Fong, Y. & Blumgart, L.H., 1996. Surgical resection of metastatic liver tumors. *Surgical Oncology Clinics of North America*, 5(2), 337-352.
- Kemeny & Fata, F., 1999. Arterial, portal, or systemic chemotherapy for patients with hepatic metastasis of colorectal carcinoma. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery*, 6(1), 39-49.
- Knöpnadel, Altenhofen, L. & Brenner, G., 2003. [Epidemiologic and health economic significance of colorectal cancers in Germany]. *Der Internist*, 44(3), 268-274, 276-277.
- Lehnert & Golling, 2001. [Indications and outcome of liver metastases resection]. *Der Radiologe*, 41(1), 40-48.
- Lorenz, Hottenrott, C. & Encke, A., 1993. [Adjuvant regional chemotherapy after resection of liver metastases of primary colorectal tumors]. *Zentralblatt Für Chirurgie*, 118(5), 279-289.
- Lorenz, M. u. a., 1995. [Results of resection and adjuvant therapy of liver metastases of primary colorectal tumors--a review of the literature]. *Zentralblatt Für Chirurgie*, 120(10), 769-779.
- Mehta, Johnson, R.J. & Schofield, P.F., 1994. Staging of colorectal cancer. *Clinical Radiology*, 49(8), 515-523.
- Meijer u. a., 1995. Intra-operative ultrasound in detection of liver metastases. *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)*, 31A(7-8), 1210-1211.
- Minagawa u. a., 2000. Extension of the frontiers of surgical indications in the treatment of liver metastases from colorectal cancer: long-term results. *Annals of Surgery*, 231(4), 487-499.
- Mutsaerts u. a., 2005. Prognostic factors and evaluation of surgical management of hepatic metastases from colorectal origin: a 10-year single-institute experience. *Journal of Gastrointestinal Surgery: Official Journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*, 9(2), 178-186.
- Nordlinger u. a., 1996. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. Association Française de Chirurgie. *Cancer*, 77(7), 1254-1262.
- Nordlinger u. a., 1987. Hepatic resection for colorectal liver metastases. Influence on survival of preoperative factors and surgery for recurrences in 80 patients. *Annals of Surgery*, 205(3), 256-263.
- Nordlinger u. a., 2008. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet*, 371(9617), 1007-1016.

- Nuzzo u. a., 1997. Resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *Hepato-Gastroenterology*, 44(15), 751-759.
- Parks u. a., 2007. Adjuvant chemotherapy improves survival after resection of hepatic colorectal metastases: analysis of data from two continents. *Journal of the American College of Surgeons*, 204(5), 753-761; discussion 761-763.
- Petrelli u. a., 1985. Hepatic resection for isolated metastasis from colorectal carcinoma. *American Journal of Surgery*, 149(2), 205-209.
- Piltz u. a., 1996. [Results of operative therapy in sequential liver and lung metastasis]. *Langenbecks Archiv Für Chirurgie. Supplement. Kongressband. Deutsche Gesellschaft Für Chirurgie. Kongress*, 113, 225-228.
- Rees, Plant, G. & Bygrave, S., 1997. Late results justify resection for multiple hepatic metastases from colorectal cancer. *The British Journal of Surgery*, 84(8), 1136-1140.
- Ringe u. a., 1990. [Liver resection in 157 patients with colorectal metastases]. *Der Chirurg; Zeitschrift Für Alle Gebiete Der Operativen Medizin*, 61(4), 272-279.
- Scheele u. a., 1996. [Surgical resection of colorectal liver metastases: Gold standard for solitary and radically resectable lesions]. *Swiss Surgery = Schweizer Chirurgie = Chirurgie Suisse = Chirurgia Svizzera*, Suppl 4, 4-17.
- Scheele u. a., 1995. Resection of colorectal liver metastases. *World Journal of Surgery*, 19(1), 59-71.
- Scheele, Stangl, R. & Altendorf-Hofmann, A., 1990. Hepatic metastases from colorectal carcinoma: impact of surgical resection on the natural history. *The British Journal of Surgery*, 77(11), 1241-1246.
- Scheele u. a., 1991. Indicators of prognosis after hepatic resection for colorectal secondaries. *Surgery*, 110(1), 13-29.
- Scheithauer u. a., 1993. Randomised comparison of combination chemotherapy plus supportive care with supportive care alone in patients with metastatic colorectal cancer. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 306(6880), 752-755.
- Schlag, Benhidjeb, T. & Kilpert, B., 1999. [Principles of curative resection of liver metastases]. *Der Chirurg; Zeitschrift Für Alle Gebiete Der Operativen Medizin*, 70(2), 123-132.
- Schmiegel u. a., 2008. [Update S3-guideline "colorectal cancer" 2008]. *Zeitschrift Für Gastroenterologie*, 46(8), 799-840.
- Schwartz, 1995. Hepatic resection for noncolorectal nonneuroendocrine metastases. *World Journal of Surgery*, 19(1), 72-75.

- Schweizer u. a., 1991. [Colorectal cancers: therapy of recurrences and metastases]. *Therapeutische Umschau. Revue Thérapeutique*, 48(7), 456-463.
- Seifert & Junginger, 1996. [Resection of liver metastases of colorectal tumors. A uni- and multivariate analysis of prognostic factors]. *Langenbecks Archiv Für Chirurgie*, 381(4), 187-200.
- Seufferlein, Lutz, M.P. & Adler, G., 2003. [Multimodal therapy in colon carcinoma]. *Der Internist*, 44(3), 322-330, 332-335.
- Shirabe u. a., 1997. Analysis of prognostic risk factors in hepatic resection for metastatic colorectal carcinoma with special reference to the surgical margin. *The British Journal of Surgery*, 84(8), 1077-1080.
- Taylor u. a., 1997. A study of prognostic factors for hepatic resection for colorectal metastases. *American Journal of Surgery*, 173(6), 467-471.
- Tellez u. a., 1998. Phase II trial of chemoembolization for the treatment of metastatic colorectal carcinoma to the liver and review of the literature. *Cancer*, 82(7), 1250-1259.
- Thompson, Tompkins, R.K. & Longmire, W.P., 1983. Major hepatic resection. A 25-year experience. *Annals of Surgery*, 197(4), 375-388.
- Ueno u. a., 2000. Indicators for treatment strategies of colorectal liver metastases. *Annals of Surgery*, 231(1), 59-66.
- Wang u. a., 1996. Resection of liver metastases from colorectal cancer: are there any truly significant clinical prognosticators? *Diseases of the Colon and Rectum*, 39(8), 847-851.
- WHO, 2010. WHO | Global cancer rates could increase by 50% to 15 million by 2020. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2003/pr27/en/print.html> [Zugegriffen August 3, 2010].
- Wood u. a., 2000. Radiofrequency ablation of 231 unresectable hepatic tumors: indications, limitations, and complications. *Annals of Surgical Oncology*, 7(8), 593-600.

Abkürzungsverzeichnis

AFP	Alpha-Fetoprotein
ASA	American Society of Anaesthesiologists (Amerikanische Gesellschaft der Anästhesiologen)
bzw.	beziehungsweise
CA 19-9	Cancer Antigen 19-9
CEA	Carcinoembryonales Antigen
COPD	Chronisch obstruktive pulmonale Erkrankungen
CRC	Kolorektales Karzinom
CT	Computertomographie
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
KHK	Koronare Herzerkrankung
KI	Konfidenzintervall
Lk	Lymphknoten
MG	Molekulargewicht
MRT	Magnetresonanztomografie
NGTACG	Nordic Gastrointestinal Tumor Adjuvant Therapy Group
n.s.	nicht signifikant
OP	Operation
PC	Personal Computer
PSA	Prostataspezifisches Antigen
RFA	Radiofrequenzablation
RR	Resektionsrand
SPSS	Superior Performing Software Systems
TM	Tumormarker
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
vs.	versus
WHO	World Health Organization
z.B.	zum Beispiel

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. med. R. Schauer für die Überlassung des Themas und seine freundliche Unterstützung. Außerdem danke ich Herrn Dr. med. G. Meimarakis für die Betreuung und Hilfe im Rahmen der Erstellung der Promotion.

Lebenslauf

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe. Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Alexandra Willms
Hamburg, Februar
2011